

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. Steffen Maßberg

**Einfluss des gewählten Therapieregimes bei Vorhofflimmern (Frequenz- vs.  
Rhythmuskontrolle) beim älteren Patienten > 70 Jahre im Hinblick auf das  
Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Julia Weidle  
aus Stuttgart

Stuttgart, 2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Reza Wakili

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christopher Reithmann

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Johannes Siebermair

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2021

# Inhalt

1	Einleitung und Fragestellung.....	6
1.1	Bedeutung und Epidemiologie von Vorhofflimmern.....	6
1.1.1	Vorhofflimmern im demographischen Wandel - sozioökonomischer Aspekt.....	6
1.2	Definition von Vorhofflimmern, Pathophysiologie und klinische Bedeutung ..	7
1.2.1	Definition und Einteilung .....	7
1.2.2	Pathophysiologie.....	8
1.2.3	Klinische Bedeutung .....	9
1.3	Therapiemöglichkeiten von Vorhofflimmern .....	11
1.3.1	Grundlegende Prinzipien .....	11
1.3.2	Frequenzkontrolle .....	12
1.3.3	Rhythmuskontrolle .....	13
1.4	Antikoagulation von Vorhofflimmern .....	17
1.4.1	Grundlegende Prinzipien .....	17
1.4.2	Vitamin-K-Antagonisten .....	18
1.4.3	Neue Orale Antikoagulantien (NOAKs).....	19
1.5	Erkenntnisse aus klinischen Studien und Leitlinienempfehlung .....	23
1.5.1	Erkenntnisse aus klinischen Studien in Bezug auf frequenz- vs. rhythmuskontrollierende Therapie.....	23
1.5.2	Aktuelle Leitlinienempfehlungen .....	28
1.6	Fragestellung.....	33
2	Methodik .....	35
2.1	Studiendesign.....	35
2.2	Patientenkollektiv, inkl. Einschlusskriterien & Ausschlusskriterien .....	35
2.3	Datenanalyse .....	35

2.4	Follow-Up .....	37
2.5	Definition der Endpunkte .....	37
2.6	Statistik.....	38
3	Ergebnisse .....	39
3.1	Patientencharakteristika .....	39
3.2	Analyse des primären Endpunkts in Abhängigkeit der Therapiekonzepte Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle .....	42
3.2.1	Gesamtanalyse .....	42
3.3	Analyse der sekundären Einzelendpunkte .....	45
3.4	Univariate Analyse bezüglich des primären Endpunkts.....	49
3.5	Multivariate Analyse bezüglich des primären Endpunkts.....	50
3.6	Analyse des primären, kombinierten Endpunkts in Abhängigkeit der Therapiekonzepte (Frequenzkontrolle vs. Ablation und medikamentöse antiarrhythmische Therapie vs. Ablation).....	52
3.6.1	Ablation (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe) vs. Frequenzkontrolle (gesamte frequenzkontrollierte Gruppe) .....	52
3.6.2	Ablation (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe) vs. Medikamentöse Rhythmuskontrolle (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe).....	54
4	Diskussion.....	56
4.1	Allgemeine Diskussion .....	56
4.1.1	Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit existierenden Studien....	56
4.2	Spezielle Diskussion.....	63
4.2.1	Divergierende Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten in älteren Patienten.....	63
4.3	Ausblick - sozioökonomischer Aspekt und klinische Implikationen.....	64
4.4	Limitationen .....	65
4.4.1	Patientenselektion, Datenerfassung, Auswahl des Therapieregimes ...	65
4.4.2	Berücksichtigung echokardiographischer Parameter .....	66

4.4.3	Limitationen invasiver Therapie .....	67
4.5	Schlussfolgerung .....	68
5	Zusammenfassung.....	69
6	Tabellen– und Abbildungsverzeichnis.....	71
7	Literaturverzeichnis .....	73
8	Abkürzungsverzeichnis .....	76
9	Danksagung.....	77
10	Eidesstattliche Versicherung.....	78
11	Lebenslauf .....	

# **1 Einleitung und Fragestellung**

## **1.1 Bedeutung und Epidemiologie von Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen (1). Neben kardiovaskulären Komorbiditäten, wie arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus, ist das Lebensalter ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung von VHF (1). Diese Rhythmusstörung kann sich in jedem Alter manifestieren, mit steigendem Lebensalter steigen Inzidenz und Prävalenz dramatisch an. In Patienten mit einem Alter über 40 Jahren sind 2% an VHF erkrankt, Patienten über 70 Jahre weisen eine Prävalenz von 6% auf, während die Häufigkeit in über 90-jährigen Patienten in der Literatur mit 15% angegeben wird (1). Während der letzten Jahre zeigt sich eine deutliche Zunahme der Inzidenz von VHF (2). Dies wird zum einen auf die verbesserte Detektion von VHF durch Fortschritte in der Diagnostik zurückgeführt (3), zum anderen jedoch auch auf die immer älter werdende Bevölkerung, die einem starken demographischen Wandel unterliegt (2).

### **1.1.1 Vorhofflimmern im demographischen Wandel - sozioökonomischer Aspekt**

Der demographische Wandel in Europa ist auch unter einem sozialen und ökonomischen Aspekt zu betrachten. Mit zunehmendem Alter der Bevölkerung (siehe Abbildung 1) steigt die Morbidität und damit der Behandlungsbedarf, welcher vom Gesundheitssystem (GHS) abgedeckt werden muss (4). Insbesondere VHF mit der zu erwartenden rasanten Zunahme von Prävalenz und Inzidenz stellt damit eine enorme Herausforderung an das GHS dar (5). Gemäß einer dänischen Studie von Johnson et al. macht hierbei eine Hospitalisierung auf Grund von VHF den größten Kostenfaktor aus (5). Tritt als Komplikation ein Schlaganfall auf, ist sogar mit doppelt so viel Ausgaben für Behandlung und Nachsorge zu rechnen (5).

## Altersstruktur der Bevölkerung in Deutschland, 1950, 2011 und 2050\*

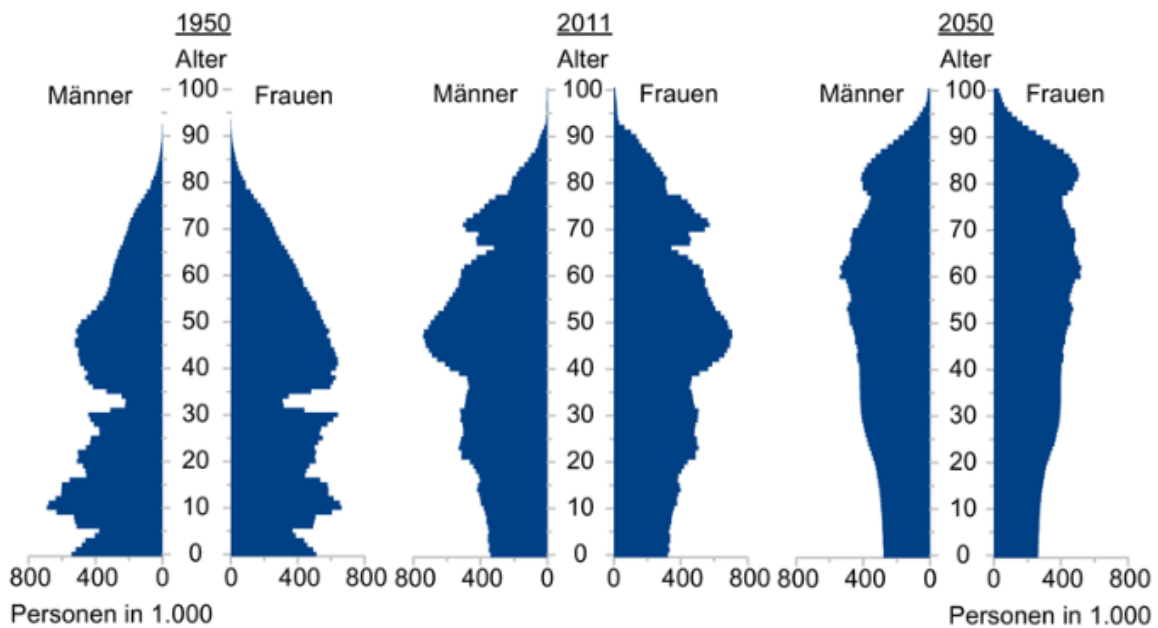


Abbildung 1: Demographischer Wandel in Deutschland. *Deutliche zu erwartende Zunahme der älteren Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten. Bildnachweis: Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend. Datenquelle: Statistisches Bundesamt*

## 1.2 Definition von Vorhofflimmern, Pathophysiologie und klinische Bedeutung

### 1.2.1 Definition und Einteilung

Das diagnostische Kriterium von VHF wird in der Leitlinie der „European Society of Cardiology (ESC)“ definiert als eine 12-Kanal-EKG-Dokumentation von irregulären RR-Intervallen ohne eindeutig abgrenzbare p-Welle (6).

Je nach Art und Auftreten von VHF werden verschiedene Formen von VHF unterschieden. Diese lassen sich nach Dauer oder Ursache von VHF einteilen. Bei paroxysmalem VHF handelt es sich um wiederholt auftretende, spontan oder durch Elektrokardioversion terminierte Episoden, die nicht länger als 7 Tage andauern (6). Hält das VHF länger als 7 Tage an und bedarf somit einer medikamentösen oder interventionellen Therapie, wird es als persistierendes VHF bezeichnet. So

genanntes „long-standing persistent“ VHF besteht bereits seit über einem Jahr bevor eine Therapie begonnen wird (6). Permanentes VHF kann weder elektrisch noch medikamentös in den Sinusrhythmus konvertiert werden, bzw. es besteht kein Ziel mehr, den Sinusrhythmus zu erhalten.

Wird die Entstehung oder die Aufrechterhaltung von VHF durch eine Mitralklappenstenose begünstigt, wird es als „valvuläres VHF“ bezeichnet. Ferner kann VHF als Folge einer strukturellen Herzerkrankung, bzw. postoperativ auftreten (6). Tritt VHF bei scheinbar gesunden Patienten ohne erkennbare Ursache auf, wurde durch Evans and Swann 1954 der Begriff „lone atrial fibrillation“ eingeführt (7). Dessen historische Entität wird jedoch auf Grund zunehmender Erkenntnisse in Bildgebung und Grundlagenwissenschaften in Frage gestellt. Demnach konnte auch bei Patienten mit VHF ohne primär diagnostizierte kardiovaskuläre Grunderkrankung eine potentiell fortschreitende Fibrosierung des atrialen Myokards festgestellt werden (8).

Eine weitere Einteilung kann anhand der Kammerfrequenz in bradykardes, normofrequentes und tachykardes VHF erfolgen. Der Ursprung des elektrischen Impulses geht nicht vom Sinusknoten aus, sondern von chaotischen, ungeordneten Erregungen im Bereich der Vorhöfe mit atrialen Frequenzen von 400-600 Kontraktionen pro Minute. Die resultierende Kammerfrequenz hängt von den antegraden Leitungseigenschaften des AV-Knotens ab, der die Reize aus dem Vorhof in die Kammer überleitet. Es wird somit im AV-Knoten nicht jede Vorhoferregung weitergeleitet. Je nach Leitungseigenschaften des AV-Knotens sind dabei bradykarde wie auch tachykarde Überleitungen möglich (9).

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Sowohl für die Entstehung, als auch für die Aufrechterhaltung von VHF existieren verschiedene Theorien. Eine der ältesten ist die sogenannte „Wavelet-Theorie“ von Moe et. al, wonach VHF auf unkoordinierten, wiederkehrenden atrialen Erregungen beruht (10). Um 1987 konnte mit der Cox-Maze Operation durch chirurgische



Schnittführung das VHF auf das linke Atrium begrenzt werden. Die Unterbrechung von elektrischen Strömen durch Isolation des linken Vorhofs bildete somit den Grundstein für die Therapie von VHF (11).

Haissaguerre beschrieb im Jahr 1998 erstmalig elektrische Trigger aus den Pulmonalvenen als ursächlich für die Entstehung von VHF (12). Aufrechterhalten wird das VHF im Wesentlichen durch Umbauprozesse auf verschiedenen Ebenen. Dieses sogenannte „Remodeling“ beruht zum einen auf elektrophysiologischen (13) und zum anderen auf strukturellen Umbauvorgängen (14). Beim elektrischen Remodeling kommt es zu Veränderungen, insbesondere der Verkürzung der Refraktärzeiten, sowie gestörte interzelluläre Ionenströme (15). Beim strukturellen Remodeling kommt es zu einem Umbau der Vorhöfe auf makroskopischer und mikroskopischer Ebene. Neben einer Dilatation kommt es auch zu einer atrialen Fibrosierung, unter anderem durch eine gesteigerte Aktivität des Angiotensin-II-Systems (15). Dabei werden Kardiomyozyten durch Fibroblasten ersetzt, was zu einer Vergrößerung der Interzellulärsubstanz und einem fibrotischen Umbau führt. Gestörte Zell-Zell-Kontakte können die Folge sein (16). Kottkamp et. al beschreiben mit dem Phänomen der „atrialen Kardiomyopathie“ eine Veränderung der Vorhöfe im Rahmen der Grunderkrankung, welche unter Umständen bereits der Erstmanifestation von VHF vorausgeht (8).

### **1.2.3 Klinische Bedeutung**

Das klinische Bild von Patienten, die an VHF erkrankt sind, ist sehr vielfältig und mit kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (siehe Tabelle 1).

<b>Tabelle 1: Klinische Ereignisse, die durch Vorhofflimmern (AF) verursacht werden</b>	
<b>Ereignis</b>	<b>relative Veränderung bei Patienten mit AF</b>
Tod	Letalität ist verdoppelt.
Schlaganfall (einschließlich hämorrhagischer Schlaganfälle und cerebraler Blutungen)	Das Schlaganfallrisiko ist erhöht; AF ist mit besonders schweren Schlaganfällen assoziiert.
Krankenhausaufenthalte	Krankenhausaufenthalte sind bei Patienten mit AF häufig und können zu einer reduzierten Lebensqualität beitragen.
Lebensqualität und Belastbarkeit	Es gibt eine große Variationsbreite die von keinem Effekt bis zu einer erheblichen Einschränkung reichen kann. AF kann die Lebensqualität durch Palpitationen und andere mit AF assoziierte Symptome stark einschränken.
linksventrikuläre Funktion	Es gibt eine große Variationsbreite von überhaupt keiner Beeinträchtigung bis hin zur Tachykardiomyopathie mit akuter Herzinsuffizienz.

Tabelle 1: Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. ESC Guidelines 2016 (6) *AF = Vorhofflimmern*

Als die schwerwiegendsten Komplikationen von VHF sind der ischämische Schlaganfall und die Herzinsuffizienz zu nennen (6).

Die schnelle atriale Tätigkeit mit einem resultierenden funktionellen Stillstand der Vorhöfe ist mit einer Thrombemboliegefahr in Gehirn und anderen Organen verbunden (9). Vorhofflimmern gilt damit als eine Hauptursache für eine zerebrale Ischämie bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren (17).

Vorhofflimmern kann als Ursache oder Folge einer Herzinsuffizienz betrachtet werden (18). Wird die schnelle Vorhoffrequenz bei VHF tachykard auf die Kammern übergeleitet, ist die Entstehung einer Tachymyopathie des linken Ventrikels mit resultierender Herzinsuffizienz möglich (6). Andererseits führt eine bestehende Herzinsuffizienz mit ventrikulärer Dysfunktion zu einer atrialen Fibrösierung, was als ursächlich für VHF, bzw. für dessen Aufrechterhaltung angesehen wird (19).

Die Symptomatik in Ruhe von VHF kann mit Hilfe des EHRA-Scores klassifiziert werden.

<b>EHRA Klasse</b>	<b>Beschreibung der Symptome</b>
EHRA I	Keine Symptome
EHRA II	Leichte Symptome, tägliche Aktivität nicht beeinträchtigt
EHRA III	Schwere Symptome, tägliche Aktivität deutlich beeinträchtigt
EHRA IV	Schwerste Symptome, normale tägliche Aktivitäten unmöglich

Tabelle 2: : Klassifikation der AF-bezogenen Symptome ; EHRA-Score. Adaptiert nach ESC Guidelines 2016 (6)

Als typische Symptome bei VHF können häufig Müdigkeit, Kurzatmigkeit unter Belastung oder seltener Palpitationen und Brustschmerz auftreten (6).

## 1.3 Therapiemöglichkeiten von Vorhofflimmern

### 1.3.1 Grundlegende Prinzipien

Die Akut- sowie Langzeitbehandlung von VHF baut auf drei Therapiekonzepten auf: Frequenzkontrolle, Rhythmuskontrolle, sowie Antikoagulation. Ferner strebt die sogenannte Upstream-Therapie in der Primär- bzw. Sekundärprophylaxe von VHF das Verhindern bzw. das Voranschreiten des myokardialen Remodelings an (20). Die Wirksamkeit verschiedener Ansätze der Upstream-Therapie wird in klinischen Studien kontrovers diskutiert. Für Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker gelten im Hinblick auf die Eindämmung des kardialen Remodelings zur Prävention von VHF die meisten Empfehlungen (20). Zusätzlich müssen neben der spezifischen Therapie von VHF prädisponierende Komorbiditäten optimal therapiert werden (20).

Ferner sollte sich die langfristige Therapie von VHF immer nach der Beschwerdesymptomatik des Patienten richten. Bis auf invasive Therapiekonzepte

(Pulmonalvenenisolation, chirurgische Ablation) folgen medikamentöse Therapien der Akut- wie auch der Langzeitbehandlung den gleichen Prinzipien.

### 1.3.2 Frequenzkontrolle

Therapie	Akute i.v. Frequenzkontrolle	Langfristige orale Frequenzkontrolle
<b>Betablocker<sup>a</sup></b>		
Bisoprolol	N/A	1,25–20 mg 1x täglich oder geteilt.
Carvedilol	N/A	3,125–50 mg 2x täglich.
Metoprolol	2,5–10 mg i.v. Bolus (nach Bedarf wiederholen).	100–200 mg Tagesgesamtdosis (je nach Präparat).
Nebivolol	N/A	2,5–10 mg 1x täglich oder geteilt.
Esmolol	0,5 mg/kg i.v. Bolus über 1 min; dann 0,05–0,25 mg/kg/min.	
<b>Kalziumantagonisten</b>		
Diltiazem	15–25 mg i.v. Bolus (nach Bedarf wiederholen).	60 mg 3x täglich, bis zu 360 mg Tagesgesamtdosis (120–360 mg 1x täglich Retardgalenik).
Verapamil	2,5–10 mg i.v. Bolus (nach Bedarf wiederholen).	40–120 mg 3x täglich (120–480 mg 1x täglich Retardgalenik).
<b>Herzglykoside</b>		
Digoxin	0,5 mg i.v. Bolus (0,75–1,5 mg über 24 Stunden in geteilten Dosen).	0,0625–0,25 mg Tagesdosis.
Digitoxin	0,4–0,6 mg i.v. Bolus.	0,05–0,3 mg Tagesdosis.
<b>Spezifische Indikationen</b>		
Amiodaron	300 mg i.v. aufgelöst in 250 ml 5%-Dextrose über 30–60 Minuten (bevorzugt via ZVK). <sup>b</sup>	200 mg täglich.

Tabelle 3: Medikamentöse Frequenzkontrolle bei VHF, adaptiert nach ESC Leitlinien 2016 (6). <sup>a</sup> Andere Betablocker wie Atenolol, Propanolol oder Labetalol werden nicht spezifisch für die Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern empfohlen. <sup>b</sup> Bei fortbestehendem Bedarf für Amiodaron, Therapie fortsetzen. Korrektur der Erhaltungsdosis für Digitoxin auf 0,05–0,1 mg/d. ZVK = Zentraler Venenkatheter, i.v. = intravenös

Eine Übersicht sowohl der akuten als auch der langfristigen Frequenzkontrolle zeigt Tabelle 3. Die Frequenzkontrolle (im Englischen „rate control“; RAC) zielt auf eine Normalisierung der Herzfrequenz in einen physiologischen Bereich (60-110 Schläge pro Minute) ab (6, 21). Die Frequenzkontrolle belässt somit das VHF in seiner Form bestehen und kontrolliert lediglich die ventrikuläre Frequenz, was den Verzicht auf potentiell selbst proarrhythmogene Antiarrhythmika erlaubt (22). Diese Normalisierung wird üblicherweise mit der Gabe eines Digitalispräparats, eines Calciumantagonisten vom Nicht-Dihydropyridintyp, z.B. Verapamil, sowie einer Mono- oder Kombinationstherapie mit einem Betablocker angestrebt (3, 20). Diese Therapie birgt das Risiko einer höhergradigen AV-Blockierung, insbesondere bei vorbestehenden Störungen des intrinsischen Reizleitungssystems. Aus diesem Grund müssen bei der Wahl der Therapie stets die bereits bestehenden kardiovaskulären Komorbiditäten berücksichtigt werden (20).

Eine weitere Option der Frequenzkontrolle bei VHF besteht in der AV-Knoten Ablation. Dieses Therapieverfahren sollte jedoch nur bei Vorliegen einer Kontraindikation oder Nichtansprechen von medikamentöser antiarrhythmischer, frequenzkontrollierender oder katheterinterventioneller rhythmuskontrollierender Therapie herangezogen werden, da nach dem Eingriff eine absolute Schrittmacherabhängigkeit besteht (22).

### **1.3.3 Rhythmuskontrolle**

Das primäre Ziel jeder Form der Rhythmuskontrolle (im Englischen „rhythm control“; RYC) sind prinzipiell die Wiederherstellung und Erhaltung des Sinusrhythmus (22). Hierbei kann einerseits zwischen akuter und langfristiger Rhythmuskontrolle und andererseits zwischen der Art der RYC mittels medikamentöser antiarrhythmischer Therapie (a), Elektrokardioversion (b) und Ablation (c) unterschieden werden.

### (a) Medikamentöse Rhythmuskontrolle

Zur Einteilung der Antiarrhythmika wird seit Jahrzehnten die Singh-Vaughan-Williams Klassifikation verwendet. Die verschiedenen Gruppen gliedern sich nach dem Wirkungsort und –prinzip in aufsteigender Reihenfolge in Natriumkanal- (I), Beta- (II), Kaliumkanal- (III) und Kalziumkanalblockern (IV) (23) (siehe Tabelle 4).

Antiarrhythmisch wirksame Medikamente bei VHF:

Anti-arrhythmikum	Singh-Vaughan-Williams Klassifikation	Dosierung	Kontraindikationen
Propafenon	Ia, Ic	150-300 mg 3x täglich	KHK oder reduzierte LV-EF
Flecainid	Ic	100-150 mg 2x täglich	Creatinin-Clearance < 50 mg/ml, Lebererkrankung, KHK, reduzierte LV-EF
Sotalol	III	80-160 mg 2x täglich	LV-Hypertrophie, systolische Herzinsuffizienz, Asthma, QT-Verlängerung, Hypokaliämie, Creatinin-Clearance < 50 mg/ml
Amiodaron	III	Initiale Aufsättigung mit kumulativ 10-12g, dann 600 mg für 4 Wochen, 400 mg für 4 Wochen, 200 mg 1x täglich	Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von QT-verlängernden Medikamenten und bei Erregungsleitungsstörungen
Dronedaron	III	400 mg 2x täglich	NYHA-Klasse III oder IV, instabiler Herzinsuffizienz, gleichzeitige

			Behandlung mit QT-verlängernden Medikamenten oder starken CYP3A4-Inhibitoren, Creatinin-Clearance < 30 ml/min
--	--	--	---

Tabelle 4: Medikamentöse Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern. Adaptiert nach ESC Guidelines 2016 (6). *KHK* = Koronare Herzerkrankung, *LV-EF* = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

In der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei VHF spielen Antiarrhythmika der Klasse Ia, Ic sowie III die wichtigste Rolle. Jedes antiarrhythmisch wirksame Medikament birgt selbst ein proarrhythmisches Potential aufgrund der primären Wirkung an Natrium-, Kalium- und Kalziumkanälen (6). Aus diesem Grund ist die Wahl der Medikation stets nach der kardiovaskulären Komorbidität zu richten. Die ANDROMEDA-Studie hatte eine gehäufte Mortalität bei herzinsuffizienten Patienten unter Dronedaron-Einnahme gezeigt (24). Die CAST-Studie hatte eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten nach Myokardinfarkt, die mit Antiarrhythmika der Klasse Ic behandelt wurden, gezeigt (25). Deshalb sind bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung, koronarer Herzerkrankung, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz Antiarrhythmika der Klasse Ic, sowie Dronedaron kontraindiziert und stattdessen Amiodaron zu wählen (6). Bei Fehlen einer strukturellen Herzerkrankung und den oben genannten Diagnosen ist Amiodaron jedoch auf Grund seiner potentiellen Nebenwirkungen nicht Mittel der ersten Wahl. Hier werden Flecainid, Propafenon, Sotalol und Dronedaron bevorzugt (6).

#### (b) Elektrische Kardioversion

Eine weitere Möglichkeit der sogenannten akuten Rhythmuskontrolle besteht in der elektrischen Kardioversion. Hierbei wird unter Kurznarkose, permanenter Überwachung der Vitalparameter sowie vorherigem Ausschluss atrialer Thromben eine zumeist biphasische elektrische Kardioversion, getriggert auf den QRS-Komplex, durchgeführt (3). Dabei werden alle Kardiomyozyten gleichzeitig elektrisch depolarisiert, was einem „Reset“ der elektromechanischen Aktivität gleichkommt.

Durch eine zusätzliche spezifische antiarrhythmische medikamentöse Therapie kann sowohl kurz-, als auch langfristig die Wahrscheinlichkeit für ein Erhalt des Sinusrhythmus erhöht werden (20, 26).

### (c) Ablation

Die dritte etablierte Methode der Rhythmuskontrolle stellt mittlerweile die Katheterablation dar. Die Basis für die aktuelle katheterbasierte Therapie von VHF schuf Haissaguerre, welcher 1998 erstmalig elektrische Trigger aus den Pulmonalvenen als ursächlich für die Entstehung von VHF beschrieb (12). Es werden verschiedene Techniken angewandt, aktuell wird die Katheterablation primär in Form einer Pulmonalvenenisolation durchgeführt (27). Bei diesem Verfahren werden die Pulmonalvenen, per Kryo- oder Hochfrequenzablation, elektrisch vom übrigen Vorhofgewebe isoliert (28). Die Darstellung der Pulmonalvenen sowie des linken Vorhofes erfolgt hierbei zumeist über spezielle 3D-Mapping-Techniken. Durch Radiofrequenz-Läsionen im Bereich der Pulmonalvenen-Ostien werden im Rahmen der Hochfrequenz-Katheterablation die Pulmonalvenen vom übrigen Vorhofgewebe isoliert. Im Rahmen der Kryoablation wird ein Ballonkatheter an das Ostium der Pulmonalvenen herangebracht und durch Abkühlung der distalen Hemisphäre auf bis zu -55 Grad Celsius das Pulmonalvenen-Ostium zirkulär isoliert (27). Somit werden elektrische Ektopien aus den Pulmonalvenen vom Vorhof isoliert (12). Die Ablation von paroxysmalem VHF in Kryo-, als auch in Radiofrequenztechnik sind gemäß der „FIRE AND ICE-Studie“ als gleichwertig zu betrachten, mit Einjahres-Rezidivraten von 34,6% in Kryo- und 35,9% in Radiofrequenztechnik (29). Bei persistierendem Vorhofflimmern ist der Anteil der Patienten, welche zu einem erneuten Eingriff kommen, noch höher (28).

Die Rotor-Ablation stellt eine zur Zeit experimentelle Form der Ablation von VHF dar. Dabei werden wiederkehrende elektrische Ströme beispielsweise im Rahmen der FIRM (Focal impulse and rotor modulation) - geführten Rotor-Ablation elektrokardiographisch in den Vorhöfen detektiert und gezielt ablatiert (27, 30).

Bei symptomatischen Patienten mit indiziertem herzchirurgischen Eingriff kann auch die chirurgische Ablation als Modifikation der initial beschriebenen Cox-Maze-Prozedur in Betracht gezogen werden. Hierbei werden im Rahmen eines



herzchirurgischen Eingriffes lineare Läsionen im Vorhof erzeugt, die den Vorhof elektrisch fragmentieren (20).

## **1.4 Antikoagulation von Vorhofflimmern**

### **1.4.1 Grundlegende Prinzipien**

Die Antikoagulation stellt einen der wesentlichen Pfeiler in der Therapie von VHF dar. Die Blutgerinnsel, die sich aufgrund des funktionellen Stillstands des Vorhofs bei fehlender Vorhofkontraktion bilden können, können Thrombembolien im gesamten Körper verursachen. Die größte Gefahr geht von den zerebralen Thrombembolien aus. Bei älteren Patienten  $\geq 75$  Jahre ist VHF die Hauptursache für eine zerebrale Ischämie (17). Die durch VHF ausgelösten Schlaganfälle haben eine deutlich schlechtere Prognose als zerebrale Thrombembolien anderer Ursache (31).

Die Notwendigkeit einer langfristigen Blutverdünnung wird mit Hilfe eines Risiko-Scores beurteilt (siehe Tabelle 5). Der aktuell etablierte CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ist ausschließlich bei nicht-valvulärem VHF anzuwenden und soll eine Abschätzung des individuellen jährlichen Schlaganfallrisikos geben. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score setzt sich zusammen aus einem bzw. zwei Punkten für das Vorliegen von Herzinsuffizienz, arteriellem Hypertonus, Alter  $\geq 75$  Jahre, Diabetes mellitus, stattgehabtem Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie, Gefäßerkrankung (stattgehabter Herzinfarkt, pAVK, aortale Plaques), Alter 65-74 Jahre und weiblichem Geschlecht (6). Es können maximal 9 Punkte erreicht werden. Bei einem Score von 0 bzw. einem Punkt durch weibliches Geschlecht ist keine orale Antikoagulation indiziert. Bei einem Score von  $\geq 2$  Punkten bei Männern bzw.  $\geq 3$  Punkten bei Frauen wird eine Schlaganfallprophylaxe empfohlen im Sinne der Nutzen-Risikoabwägung. Ein Graubereich stellt ein Score von 1 Punkt bei Männern und 2 Punkten bei Frauen dar, hier kann gemäß den Leitlinien eine orale Antikoagulation erwogen werden (6).

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc -Risikofaktor	Punkteanzahl
Herzinsuffizienz	1
Bluthochdruck	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	2
Gefäßerkrankung	1
Alter 65-74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 5: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zur Risikoabschätzung von Schlaganfällen, TIAs und Thrombembolien. Adaptiert nach (6). *TIA = Transitorisch ischämische Attacke*

Gleichzeitig wird mit Hilfe von Risiko-Scores, wie z.B. dem HAS-BLED-Score, das dem gegenüberzustellende individuelle Blutungsrisiko des Patienten abgeschätzt. Letztendlich dient dieser Score im Falle eines hohen Blutungsrisikos nicht dazu, eine Antikoagulation zu unterlassen, sondern vielmehr dazu, Risikofaktoren für Blutungen zu erkennen und wenn möglich zu behandeln (6).

#### 1.4.2 Vitamin-K-Antagonisten

Phenprocoumon (Marcumar) ist das am häufigsten eingesetzte Medikament aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Weitere Vertreter sind Warfarin oder

Dicoumarol. Vitamin-K-Antagonisten greifen in das extrinsische System der Blutgerinnung ein, indem sie die Vitamin-K-abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren X, IX, VII, II, Protein C und S inhibieren (32). Die therapeutische Wirkung wird vor allem mit dem standardisierten INR (International normalized ratio) überwacht. Dieser erlaubt mit Hilfe einer Standardisierung des früheren Quick-Wertes zur Messung der Thromboplastinzeit eine Vergleichbarkeit verschiedener Messwerte (33). Der INR-Wert sollte sich zur adäquaten Schlaganfallprävention bei VHF im Zielbereich von 2-3 befinden (6). Seit Jahrzehnten sind VKA das Standardmedikament in der Antikoagulation von VHF, mit den bekannten Nachteilen, wie eine aufwendige Einstellung bis der Ziel-Bereich erreicht ist, sowie dessen Wechselwirkungen (32). So ist die stabile Einstellung der adäquaten Antikoagulation eines Patienten teilweise mit mehrmals monatlichen ärztlichen INR-Kontrollen verbunden, was eine sinkende Compliance bedeuten kann (32). Ist der Zielwert erreicht, stellt selbst dessen langfristige Stabilisierung eine große Herausforderung für Arzt und Patient dar, da die Pharmakokinetik durch Nahrungsmittel und vielzählige Medikamente beeinflusst werden kann (32). Eine Unterdosierung steigert demnach das Risiko, einem Schlaganfall zu erleiden (34), da effektiv kein therapeutischer Medikamentenspiegel im Blut vorhanden ist. Andererseits ist bei einer Überdosierung mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen (32). Laut einer Analyse der GARFIELD-AF-Studie wiesen lediglich 43% aller Patienten, die VKAs erhalten, einen Wirkspiegel im therapeutischen Bereich auf (35).

Bei valvulärem VHF im Rahmen einer hochgradigen Mitralklappenstenose ist ausschließlich eine Antikoagulation mit VKA zugelassen, da sich aufgrund der Hämodynamik bei vorliegender Mitralklappenstenose ein deutlich erhöhtes Risiko für eine Thrombembolie ergibt (6).

### **1.4.3 Neue Orale Antikoagulantien (NOAKs)**

Eine Alternative zu VKA sind die sogenannten nicht-VKA-abhängigen oralen Antikoagulantien (NOAKs), die im Rahmen der Antikoagulation bei VHF einen immer größeren Stellenwert einnehmen. Zu nennen sind die vier Hauptvertreter Dabigatran,

Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban, die sich hinsichtlich des Wirkungsmechanismus, der Pharmakokinetik und dem Nebenwirkungsprofil sowohl untereinander, als auch von bisher eingesetzten VKA unterscheiden (36). Der Wirkungsmechanismus der NOAKs besteht in der selektiven Hemmung von Faktor-IIa (Thrombin), bzw. Faktor-Xa (32).

	Dabigatran (RE-LY)	Rivaroxaban (ROCKET-AF)	Apixaban (ARISTOTLE)	Edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48)
Renale Ausscheidung	80%	35%	25%	50%
Anzahl an Patienten	18.113	14.264	18.201	21.105
Dosierung	150 mg oder 110 mg 2x täglich	20 mg einmal täglich	5 mg zweimal täglich	60 mg oder 30 mg einmal täglich
Ausschlusskriterien für CKD	CrCl < 30 ml/min	CrCl < 30 ml/min	Serum-Kreatinin > 2,5 mg/dl oder CrCl < 25 ml/min	CrCl < 30 ml/min
Dosisanpassung bei CKD	Keine	15 mg einmal täglich, wenn CrCl < 30–49 ml/ min	2,5 mg zweimal täglich, wenn Serum-Kreatinin ≥ 1,5 mg/dl plus Alter ≥ 80 Jahre oder Gewicht ≤ 60 kg	30 mg oder 15 mg einmal täglich, wenn CrCl < 50 ml/min
Patientenanteil mit CKD	20% hatten CrCl 30–49 ml/min	21% hatten CrCl 30–49 ml/min	15% hatten CrCl 30–50 ml/min	19% hatten CrCl < 50 ml/min
Senkung von Schlaganfall und systemischen Thrombembolien	Keine Interaktion mit CKD-Status	Keine Interaktion mit CKD-Status	Keine Interaktion mit CKD-Status	kA
Senkung von großen Blutungen im Vergleich zu Warfarin	Senkung der Rate größerer Blutungen unter beiden Dabigatran-Dosierun- gen war höher bei Patienten mit eGFR > 80 ml/min	Größere Blutungen ähnlich häufig	Senkung der Rate größerer Blutungen unter Apixaban	kA

Tabelle 6: Übersicht über die NOAKs mit Fokus auf renale Verstoffwechslung und Dosisanpassung bei CKD (wie in den PHASE III-Studien ausgewertet) (6). *CKD = Chronische Nierenerkrankung, CrCl = Creatinin-Clearance, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate*

Die Verstoffwechslung von NOAKs erfolgt im Gegensatz zu beinahe vollständig hepatisch eliminierten VKA zu einem unterschiedlich hohen Anteil renal, was bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Akkumulation führen kann und einer Dosisanpassung bedarf (6). Bei der Gabe von NOAKs ist keine regelmäßige INR-Kontrolle durchzuführen, was zu einer Verbesserung der Patientencompliance beitragen kann (32). NOAKs sind untereinander nicht vollkommen gleichwertig, sondern in Wirksamkeit und Eigenschaften differenziert zu betrachten. Da bisher

jedoch keine direkten Vergleichsstudien innerhalb den NOAKs vorliegen, ist allgemein betrachtet keinem Medikament ein eindeutiger Vorteil zuzuschreiben (32). Jedoch ergeben sich aufgrund der unterschiedlichen Einnahmemodalitäten und Verstoffwechslung für den einzelnen Patienten individuelle Gründe im Hinblick auf die Wahl eines NOAK.

Dabigatran wirkt nach Umwandlung im Körper in einen aktiven Metaboliten als aktiver, kompetitiver, reversibler Inhibitor von Faktor-II und greift somit direkt in die aktivierte Endstecke der Gerinnungskaskade ein. Da der Wirkstoff renal eliminiert wird, ist erhöhte Vorsicht bei der Dosierung niereninsuffizienter Patienten geboten, da bei verminderter Clearance ein erhöhtes Blutungsrisiko durch Kumulation besteht (32). Folglich ist Dabigatran bei einer Kreatinin-Clearance  $<30$  ml/min kontraindiziert (3). Im Vergleich zu Warfarin stellt der Faktor-II-Inhibitor jedoch eine gleichwertige, in höheren Dosen sogar bessere Schlaganfallprophylaxe dar, wenngleich bei höherer Dosierung das Blutungsrisiko steigt (37). Dabigatran ist somit das einzige NOAK, welches in der RE-LY Studie eine Überlegenheit gegenüber Marcumar in der Dosierung 150 mg 2x/d im Hinblick auf die Prävention zerebraler Ischämien beweisen hat.

Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban wirken im Unterschied zu Dabigatran alle als selektive, direkte Inhibitoren des Gerinnungsfaktors X. Sie können im Gegensatz zu Dabigatran auf Grund des geringeren Anteils renaler Elimination bei Hochrisikopatienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion unter Dosisanpassung angewendet werden (32).

<b>NOAK</b>	<b>Studie (randomisiert, kontrolliert)</b>	<b>Schlaganfall (%/Jahr)</b>	<b>Schwere Blutung (%/Jahr)</b>
Dabigatran 150 mg	RE-LY	1.0 vs. 1.6	3.1 vs. 3.4
Rivaroxaban	ROCKET-AF	2.6 vs. 3.1	3.6 vs. 3.0
Apixaban	ARISTOTELE	1.2 vs. 1.5	2.1 vs. 3.1
Edoxaban 60 mg	ENGAGE-AF-TIMI 48	1.5 vs. 1.7	2.8 vs. 3.4

Tabelle 7: Risikovergleich von NOAKs und Warfarin in Bezug auf ischämische Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen. Adaptiert nach (38). *Es zeigt sich eine Risikoreduktion hinsichtlich Schlaganfall und schwerer Blutung bei allen NOAKs (ausgenommen Rivaroxaban) gegenüber Warfarin.*

Eine Meta-Analyse aller vier oben genannten randomisierten klinischen Studien zeigte sogar eine Überlegenheit von NOAK gegenüber VKA durch eine signifikante Reduktion von ischämischen Schlaganfällen um 19% (RR 0,81; 95% CI 0,73-0,91;  $p < 0,0001$ ) und intracranieller Blutungen um 52% (RR 0,48; 95% CI 0,39-0,59;  $p < 0,0001$ ) (36). Auch bei Patienten von über 75 Jahren konnte mindestens eine Gleichwertigkeit von NOAKs gegenüber VKA im Hinblick auf eine Reduktion von ischämischen Schlaganfällen gezeigt werden (39).

Insgesamt betrachtet gelten die NOAKs als mindestens gleichwertige, wenn nicht in manchen Aspekten überlegene Alternative zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF (38) und sind bei Neueinstellung auf ein Antikoagulans einem VKA vorzuziehen (6).

## **1.5 Erkenntnisse aus klinischen Studien und Leitlinienempfehlung**

### **1.5.1 Erkenntnisse aus klinischen Studien in Bezug auf frequenz- vs. rhythmuskontrollierende Therapie**

In Bezug auf die vorliegende Arbeit lässt sich die vorhandene Datenlage aus großen randomisierten Studien auf zwei Hauptthemen aufteilen. Diese sind:

- (a) Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle
- (b) Innerhalb der Rhythmuskontrolle der Vergleich Ablation vs. medikamentöse antarrhythmische Therapie

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal zwischen den verschiedenen vorangehenden Studien ist die Definition des Endpunkts. Diese sind in der folgenden Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 gegenübergestellt.

(a) Hauptfragestellung: Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle

<b>Studie</b>	AFFIRM (22)	RACE (40)	RACE II (21)
<b>Thema</b>	RAC vs. RYC	RAC vs. RYC	Milde vs. strikte Frequenzkontrolle
<b>Primärer Endpunkt</b>	Tod	Kombination aus: Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinsuffizienz, thrombembolische Komplikationen, Blutung, Schrittmacher-Implantation, schwere Arzneimittelnebenwirkung	Kombination aus: Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, systemische Embolien, Blutung, lebensbedrohliche Arrhythmien
<b>Durchschnittsalter des Patientenkollektivs</b>	69,7 ± 9 Jahre	68 ± 8 bzw. 68 ± 9 Jahre	68 ± 8 Jahre

Tabelle 8: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittliches Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. *Verglichen werden jeweils RAC vs. RYC, bzw. milde vs. strikte Frequenzkontrolle. Der primäre Endpunkt beinhaltet primär schwere kardiovaskuläre Ereignisse und Tod.*

Die randomisierte nordamerikanische AFFIRM-Studie zeigte, dass eine forcierte rhythmuskontrollierende Therapie keine Vorteile gegenüber der Frequenzkontrolle aufweist (22). Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 69,7±9 Jahre (22), kardiovaskuläre Komorbiditäten wie Arterielle Hypertonie (50,8%) und KHK (26,1%) waren in beiden Gruppen gleich verteilt (22). Als primärer Endpunkt wurde die



Gesamtmortalität definiert. Der sekundäre, kombinierte Endpunkt setzte sich zusammen aus Tod, Schlaganfall, vaskulärer Demenz, Blutung und Herzstillstand. Patienten der Rhythmuskontroll-Gruppe erreichten numerisch häufiger den primären Endpunkt, ohne ein statistisches Signifikanzniveau zu erreichen (26,7% RYC vs. 25,9% RAC,  $p=0,08$ ). Auch die Häufigkeit des sekundären Endpunkts unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (32,0% RYC vs. 32,7% RAC,  $p=0,33$ ).

Die niederländische RACE-Studie bestätigte die Ergebnisse von AFFIRM, dass die Frequenzkontrolle im Hinblick auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse der Rhythmuskontrolle ebenbürtig ist (40). Das mittlere Alter lag bei  $68\pm 8$  Jahren innerhalb der RYC-Gruppe bzw.  $68\pm 9$  Jahren innerhalb der RAC-Gruppe (40). Der primäre, kombinierte Endpunkt war definiert als eine Kombination von Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinsuffizienz, thromboembolische Komplikationen, Blutung, Schrittmacher-Implantation und schwere Arzneimittelnebenwirkung. Patienten der Frequenzkontrolle erreichten den primären Endpunkt numerisch seltener als Patienten der Rhythmusgruppe, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied zu erreichen (22,6% RYC vs. 17,2% RAC,  $p=0,11$ ) (40). Bis auf Bluthochdruck waren kardiovaskuläre Komorbiditäten in dem Patientenkollektiv homogen verteilt. Auch nach Adjustierung auf die inhomogene Verteilung innerhalb der Gruppen für Patienten mit arteriellem Hypertonus konnte keine Unterlegenheit der Frequenzkontrolle festgestellt werden (40).

Nachdem eine Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle als nicht unterlegen gezeigt werden konnte, ging es in der RACE-II-Studie darum, die mögliche Überlegenheit eines vordefinierten Frequenzspektrums zu untersuchen (21). Das Durchschnittsalter betrug  $68\pm 8$  Jahre, ein Alter  $> 80$  Jahre stellte in dieser Studie ein Ausschlusskriterium dar (21).

Der primäre kombinierte Endpunkt setzte sich zusammen aus Tod kardiovaskulärer Ursache, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, systemische Embolien, Blutung und lebensbedrohlichen Arrhythmien. Die Studie zeigte, dass eine milde Frequenzkontrolle  $<110$  Schlägen/Minute der strikten Frequenzkontrolle  $<80$  Schlägen/Minute bei Patienten mit permanentem VHF überlegen ist. Patienten der strikten Frequenzkontrolle erreichten häufiger den primären Endpunkt im Vergleich zu Patienten der milden Frequenzkontrolle (14,9% vs. 12,9%,  $p< 0,001$ ) (21).

(b) Hauptfragestellung: Outcome innerhalb der Rhythmuskontrolle

Studie	RAAFT-II (41)	MANTRA-PAF (42)
Thema	Ablation vs. Antiarrhythmika bei paroxysm. VHF	Ablation vs. Antiarrhythmika bei paroxysm. VHF
Primärer Endpunkt	Detektion einer mindestens 30 Sekunden anhaltenden atrialen Tachyarrhythmie	prozentualen Auftreten von VHF im Follow-Up
Durchschnittsalter des Patientenkollektivs	56±9 bzw. 54±12 Jahre	56±9 bzw. 54±10 Jahre

Tabelle 9: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittlichem Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. *Verglichen werden Kohorten innerhalb der Rhythmuskontrollgruppe, der primäre Endpunkt orientiert sich am Auftreten kardialer Arrhythmien.*

Im Hinblick auf den Vergleich von medikamentöser Rhythmuskontrolle vs. Ablation zeigte die RAAFT-II Studie in Patienten mit paroxysmalem VHF im 2-Jahres-Follow-up ein geringeres Rezidivrisiko für atriale Tachyarrhythmien bei einer Therapie mit Ablation im Gegensatz zur pharmakologischen antiarrhythmischen Therapie (41). Das Durchschnittsalter betrug 56 ±9 Jahre in der Ablations-Kohorte und 54±12 Jahre in der Antiarrhythmika-Gruppe (41). Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als Detektion einer mindestens 30 Sekunden anhaltenden atrialen Tachyarrhythmie. Der sekundäre Endpunkt beinhaltete symptomatische Rezidive atrialer Tachyarrhythmien sowie Lebensqualität. Mit Antiarrhythmika behandelte Patienten erreichten signifikant häufiger den primären Endpunkt, als Patienten der Ablationsgruppe (72,1% vs. 54,5%,  $p=0,02$ ).

Die MANTRA-PAF-Studie, die die Katheterablation mit der pharmakologischen Rhythmuskontrolle als Initialtherapie bei paroxysmalem VHF vergleicht, konnte in einem Beobachtungszeitraum über 2 Jahre keinen signifikanten Vorteil einer

Therapieform feststellen ( $p=0,1$ ) (42). Der primäre Endpunkt der Studie orientierte sich am prozentualen Auftreten von VHF in den jeweiligen Nachuntersuchungen. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Alter  $\leq 70$  Jahre, das Durchschnittsalter betrug  $56 \pm 9$  Jahre in der Ablations-Gruppe bzw.  $54 \pm 10$  Jahre in der Kohorte, die eine medikamentöse Rhythmuskontrolle erhielten (42).

Die ersten randomisierten Daten hinsichtlich des Vergleichs eines der beiden Therapieregime (Katheterablation vs. medikamentöse Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle) bei Herzinsuffizienz wurde in der CASTLE-AF-Studie durchgeführt (43), was Tabelle 10 veranschaulicht. Das durchschnittliche Alter betrug in jeder Gruppe 64 Jahre (43). Der primäre, kombinierte Endpunkt beinhaltete die Gesamtmortalität und Hospitalisationen auf Grund einer progredienten Herzinsuffizienz. Es zeigte sich, dass Patienten in der Ablationsgruppe signifikant seltener den primären Endpunkt erreichten, als Patienten der medikamentösen Therapiekohorte (28,5% vs. 44,6%,  $p=0,006$ ) (43).

Die CABANA-Studie überprüfte den therapeutischen Mehrwert der Ablation gegenüber medikamentöser Frequenz- und Rhythmuskontrolle. Der primäre Endpunkt setzte sich zusammen aus der Gesamtmortalität, dem Auftreten von Schlaganfall, Blutung oder Herzstillstand (44). Das Durchschnittsalter in dieser Studie betrug 67,5 Jahre (45). In der „Intention-to-Treat“ – Analyse zeigte sich die Rate für das Auftreten des primären Endpunkts in einem Zeitraum von 5 Jahren innerhalb der Ablationskohorte als nicht signifikant niedriger als in der Gruppe der Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten (8,0% vs. 9,2%;  $p=0,3$ ) (46). Subgruppen-Analysen ergaben jedoch mögliche Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der Ablation bei Patienten unter 65 Jahren, sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (46).

<b>Studie</b>	CASTLE-AF (43)	CABANA (44, 45)
<b>Thema</b>	Katheterablation vs. medikamentöse Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle bei paroxysm. oder persistierendem VHF und vorliegender Herzinsuffizienz	Ablation vs. medikamentöse Frequenz- und Rhythmuskontrolle
<b>Primärer Endpunkt</b>	Kombination aus: Gesamtmortalität und Hospitalisation auf Grund einer zunehmenden Herzinsuffizienz	Kombination aus: Gesamtmortalität, Auftreten von Schlaganfall, Blutung oder Herzstillstand
<b>Durchschnittsalter des Patientenkollektivs</b>	64 Jahre	67,5 Jahre

Tabelle 10: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittlichem Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. *Verglichen werden Ablation mit Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle. Der primäre Endpunkt beinhaltet kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität.*

### 1.5.2 Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Einen Überblick über die verschiedenen Formen und Therapiemöglichkeiten von VHF in Hinblick auf die Therapieindikation und den vorliegenden Evidenzgrad gibt Abbildung 2. So beschreiben die dunklen Balken den natürlichen Verlauf von VHF, der mutmaßlich unter anderem durch Remodeling-Vorgänge von paroxysmal über persistierend, lang anhaltend persistieren zu permanent fortschreitet. Upstream-Therapien zielen auf die Verlangsamung bzw. Vermeidung dieses Prozesses. Die Antikoagulation zielt in jedem Stadium auf eine Vermeidung thromboembolischer Ereignisse ab. Die Frequenzkontrolle kann sowohl zu Akuttherapie, als auch in der Langzeittherapie zur Symptomkontrolle verwendet werden, wohingegen die

rhythmuskontrollierenden Therapien (Antiarrhythmika, Ablation, Kardioversion) vor allem bei paroxysmalem und persistierendem VHF empfohlen werden (20).

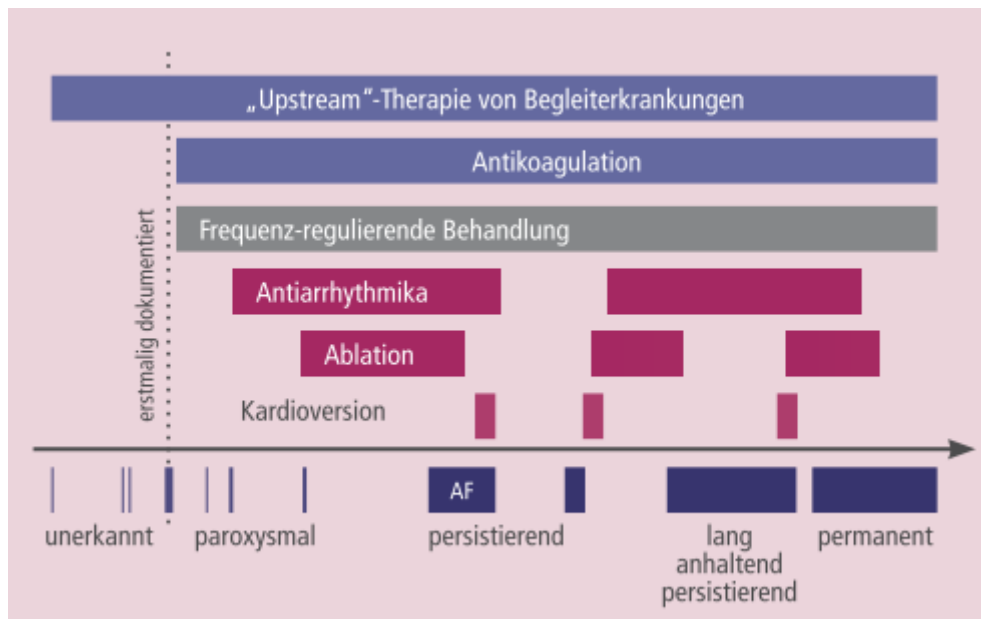


Abbildung 2: „Natürlicher“ Verlauf von Vorhofflimmern, ESC Pocket-Leitlinien 2012 (20).  
Möglicher zeitlicher Verlauf von VHF mit dementsprechenden Therapiekonzepten.

Grundsätzlich ist bei Erstdiagnose von Vorhofflimmern eine ausführliche Diagnostik und eine dem Krankheitsbild angepasste Akkuthherapie sowie Langzeitbetreuung nötig. Ein in den Leitlinien empfohlenes Behandlungsschema ist in Abbildung 3 dargestellt.

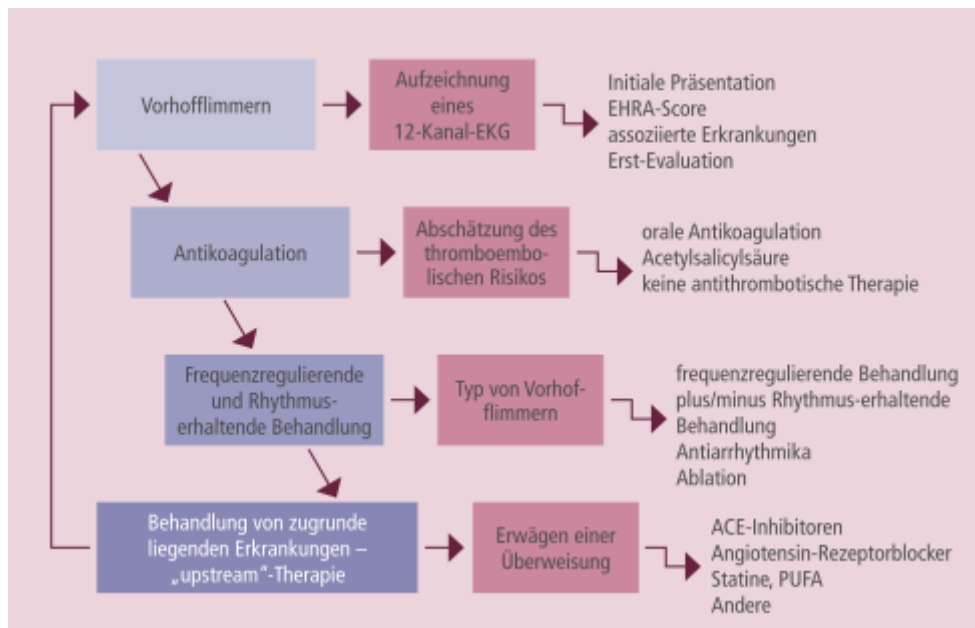


Abbildung 3: Behandlungskaskade bei Patienten mit Vorhofflimmern, ESC Leitlinien 2012 (20). ACE- Inhibitor = Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor, PUFA = Polyunsaturated Fatty Acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)

So sollte nach der Diagnosestellung von VHF die Indikationsstellung einer Antikoagulation nach dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score evaluiert werden.

Frequenz- und Rhythmuskontrolle zeigten sich in großen randomisierten Studien wie RACE und AFFRIM gleichwertig (22), (40). In die Entscheidung zu einer ausschließlichen Frequenzkontrolle vs. einer spezifischen antiarrhythmischen Therapie sollten somit besonders Faktoren wie Komorbiditäten des Patienten, die Chance auf den dauerhaften Erhalt des Sinusrhythmus und insbesondere auch die Patientenpräferenz miteinfließen.

In Bezug auf eine spezifische Rhythmuskontrolle findet sich eine Empfehlung zur Entscheidungsfindung in Bezug auf die Wahl einer ablativen oder einer antiarrhythmischen Pharmakotherapie bei Patienten mit oder ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (siehe Abbildung 4).

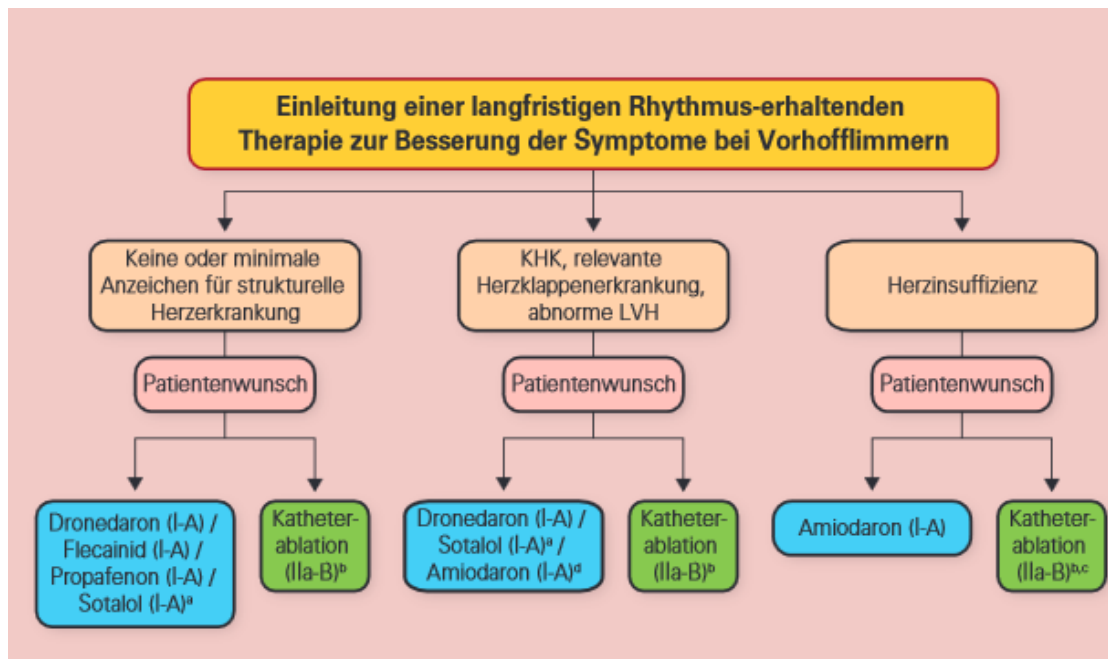


Abbildung 4: Wahl der Therapieart (medikamentös vs. interventionell) innerhalb der rhythmuskontrollierenden Strategie. ESC Leitlinien 2016 (6). LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie, KHK = Koronare Herzerkrankung, I/II = Empfehlungsgrad, A/B = Evidenzgrad

Dies ist vor allem im Hinblick auf eine adäquate Therapie für ältere Patienten von Bedeutung, da mit steigendem Alter die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten deutlich ansteigt (1). Die Wahl der antiarrhythmischen Medikamente muss somit unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren, wie z.B. Begleiterkrankungen und proarrhythmogenes Potential, erfolgen (6). Bei fehlenden Hinweisen auf eine strukturelle Herzerkrankung und guter linksventrikulärer Funktion sollten Antiarrhythmika der Klasse I und III verwendet werden, wobei der Einsatz von Amiodaron auf Grund seines ausgeprägten Nebenwirkungsprofils streng abgewogen werden sollte. Der Einsatz von Antiarrhythmika der Klasse Ic (Flecainid, Propafenon) ist bei koronarer Herzkrankheit, Herzklappenvitien und linksventrikulärer Hypertrophie streng zu stellen, bei Postinfarktpatienten absolut kontraindiziert (6). Nach den Ergebnissen der PALLAS- Studie mit einer signifikanten Zunahme schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse unter Therapie mit Dronedaron bei Patienten mit vorliegender symptomatischer Herzinsuffizienz, ist Dronedaron bei Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III oder IV, sowie bei instabiler Herzinsuffizienz kontraindiziert (6, 47). Die Katheterablation wird als Therapie der Wahl bei symptomatischem paroxysmalem

VHF empfohlen, wenn unter medikamentöser Rhythmuskontrolle VHF-Rezidive auftreten. Bei symptomatischem paroxysmalem VHF kann bei ausgewählten Patienten, insbesondere bei Patientenwunsch, die Katheterablation alternativ zur medikamentösen antiarrhythmischen Therapie als Erstlinien-Therapie in Erwägung gezogen werden. Die Indikationsstellung zur Katheterablation muss stets unter Berücksichtigung der kardiovaskulären Komorbiditäten und der Patientenpräferenz erfolgen (6).

Fakt ist, dass Studien, die als Grundlagen für Leitlinien-Empfehlungen dienen, meist ein junges Patientenkollektiv aufweisen, was nur teilweise der Altersverteilung der Patienten im Krankenhausalltag entspricht. Des Weiteren existieren in den aktuellen Leitlinien keine klaren Empfehlungen für ältere Patienten auf Grund der Tatsache, dass nur wenige kontrollierte Daten vorhanden sind.

Abbildung 5 zeigt beispielhaft, in zwei Alterskohorten separiert, alle Patienten, die in den Jahren von 2013 bis 2014 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München mit der Hauptdiagnose VHF behandelt wurden. Es zeigt sich, dass der Anteil der Patienten > 70 Jahre deutlich zunimmt, mit einem Anteil von 45,1 % im Jahre 2013 auf 50,3 % im Jahre 2014. Deshalb bedarf es besonders auch für diese Patientengruppe evidenzbasierter wissenschaftlicher Daten, um eine adäquate Therapie gewährleisten zu können.



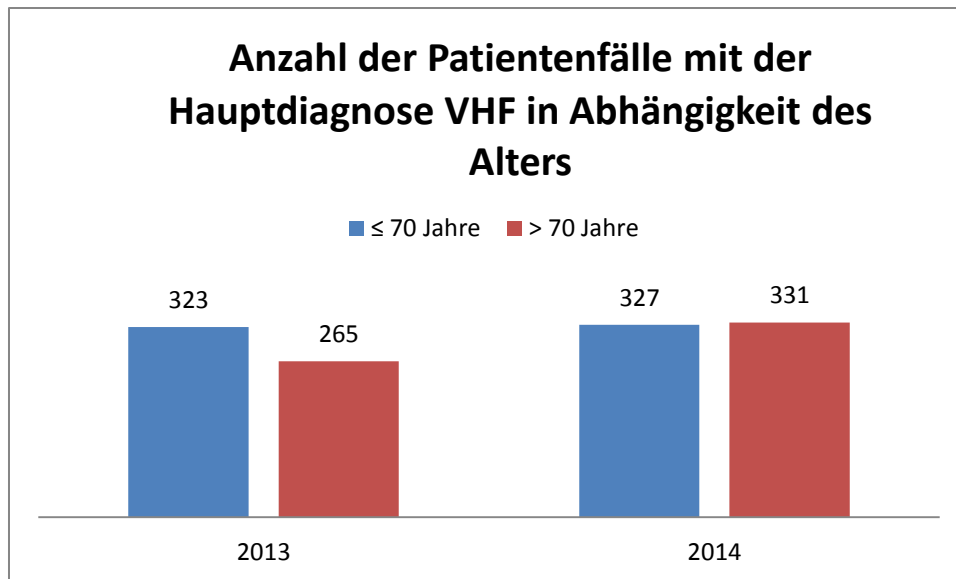


Abbildung 5: Entwicklung der Anzahl von Patientenfällen mit der Hauptdiagnose Vorhofflimmern in Bezug auf das Alter; Medizinische Klinik und Poliklinik I, Klinikum der Universität München. (Eigene, nicht publizierte Daten)

## 1.6 Fragestellung

Aus den bisherig veröffentlichten Studien liegen nur limitierte Daten für die Entscheidung einer rhythmuserhaltenden vs. frequenzkontrollierenden Therapie von älteren Patienten (Alter > 70 Jahre) mit VHF vor. Tatsächlich ist es jedoch genau jene Patientengruppe, die im täglichen Klinikalltag beschäftigt und auch in Zukunft eine voraussichtlich immer größere Rolle spielen wird.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen in Bezug auf Patienten mit einem Alter > 70 Jahre:

- a) Hauptfragestellung: Ist die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle bei VHF in dieser Altersgruppe in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt) überlegen?
- b) Nebenfragestellung: Ist die Ablation der Frequenzkontrolle bzw. der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei VHF in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (primärer kombinierter Endpunkt) überlegen?

Die vorliegende Arbeit soll sich der Fragestellung widmen, in wie fern die verfügbaren Therapiekonzepte (Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle) auf Patienten >70 Jahren übertragen werden können, bzw. wie Therapiekonzepte im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse modifiziert und angepasst werden müssen. Außerdem sollen die Erkenntnisse dieser Arbeit eine Grundlage für die Hypothesengenerierung zukünftiger randomisierter Studien zum Vergleich der Therapiekonzepte speziell in älteren Patienten bieten. Ein besonderes Augenmerk soll in der vorliegenden Arbeit auf die Ablation als interventionelle rhythmuskontrollierende Therapie bei Vorhofflimmern gelegt werden. Die Katheterablation wird bei Patienten über 75 Jahren noch zurückhaltend angewandt, obwohl kleine nicht-randomisierte Studien gleichwertige Ergebnisse in Bezug auf Effektivität und Sicherheit wie bei jungen Patienten vermuten (48). Die zunehmende Evidenz für einen potentiellen Vorteil der Ablation gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie unterstreicht den Bedarf an evidenzbasierten Daten, um die Ablation als Therapiekonzept auch bei älteren Patienten etablieren zu können.

## **2 Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Die Studie basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Analyse von Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU).

### **2.2 Patientenkollektiv, inkl. Einschlusskriterien & Ausschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich zwischen 01.01.2012 und 30.06.2015 mit der Hauptdiagnose „Vorhofflimmern“, bzw. „Vorhofflimmern“ als Aufnahmegrund in stationärer Behandlung der Medizinischen Klinik oder der Poliklinik I des Klinikums der Universität München behandelt wurden. Es wurden sowohl Patienten mit bereits vorbekanntem VHF, als auch der Erstdiagnose von VHF in die Untersuchung miteinbezogen. Patienten mit typischem Vorhofflattern oder nicht eindeutig elektrokardiographisch dokumentiertem VHF wurden aus der Studie ausgeschlossen. Es wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt mit einem Alter > 70 Jahre zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

Die Zuordnung zum ausgewerteten und dokumentierten Therapieregime (Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle) richtete sich danach, mit welchem Therapieregime die Patienten letztendlich nach der Indexhospitalisierung entlassen worden waren.

### **2.3 Datenanalyse**

Die primäre Datenextraktion erfolgte aus den Entlassberichten der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikum Großhadern. Zudem wurde auf sämtliche elektronisch verfügbaren bzw. im Klinikumsarchiv vorhandenen Patienteninformationen zurückgegriffen. Folgende Parameter wurden erhoben:

- Demographische Faktoren
- Art des Vorhofflimmerns (siehe Tabelle 11)
- Therapieform (Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle)
- Antikoagulation
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren & klinische Komorbiditäten

Die detailliertere Erfassung wurde in folgende Aspekte unterteilt:

Analyseaspekt	Spezifische Beschreibung
Demographische Faktoren	Alter, Geschlecht
Art und Auftreten des Vorhofflimmerns	paroxysmal, persistierend, permanent
Therapieform	<u>Frequenzkontroll-Gruppe (RAC):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Betablocker, Digitalispäparate</li> </ul> <u>Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiarrhythmika (Klasse Ia, Ic und III), Katheterablation mittels Pulmonalvenenisolation</li> </ul>
Antikoagulation	Vitamin-K-Antagonisten, NOAKs, LWMH
Kardiovaskuläre Risikofaktoren & klinische Komorbiditäten	Diabetes mellitus, Adipositas, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, KHK, pAVK, Nikotinabusus, TIA/Schlaganfall

Tabelle 11: Eigenschaften der Datenanalyse des Patientenkollektivs. *NOAK = Neue orale Antikoagulantien, LWMH = Niedermolekulare Heparine, KHK = Koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit, TIA = Transitorisch ischämische Attacke*

## 2.4 Follow-Up

Zur Analyse der Endpunkte wurden sämtliche stationären Wiederaufnahmen inklusive dem Grund der Wiederaufnahme am Klinikum Großhadern der LMU München analysiert. Ferner wurden alle Patienten telefonisch zu weiteren stationären Aufenthalten außerhalb des Klinikums Großhadern befragt und dabei ebenfalls mit Aufnahmegrund und –datum, sowie die Aufenthaltsdauer erfasst. Die Patienten wurden über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von durchschnittlich  $770,8 \pm 502,7$  Tagen nachverfolgt.

Der Tod eines Patienten im Follow-Up-Zeitraum wurde mit Datum dokumentiert. Dreimalig telefonisch nicht erreichte Patienten galten als „loss to follow up“. Die telefonische Befragung basierte auf freiwilliger Basis nach mündlicher Aufklärung und Einholung der Einverständniserklärung der Befragten.

Die vorliegende Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München (Antragsnummer 17-661) genehmigt.

## 2.5 Definition der Endpunkte

Der primäre Endpunkt war definiert als ein kombinierter Endpunkt und setzte sich aus den folgenden Einzel-Endpunkten zusammen:

### **Primärer kombinierter Endpunkt:**

- Rehospitalisation aufgrund jeglicher kardialer Ursache (ausgenommen VHF als Ursache)
- Rehospitalisation aufgrund TIA/ Schlaganfall
- Tod (jeglicher Ursache)

In einer sekundären Endpunktanalyse wurde jede Komponente (Rehospitalisationsgrund) einzeln betrachtet. Es ergaben sich somit drei sekundäre Einzelendpunkte.

### **Sekundäre Einzelendpunkte:**

1. Rehospitalisation aufgrund jeglicher kardialer Ursache (ausgenommen VHF als Ursache)
2. Rehospitalisation aufgrund TIA/ Schlaganfall
3. Tod (jeglicher Ursache)

## **2.6 Statistik**

Die statistische Auswertung der analysierten Daten erfolgte mit SPSS (IBM SPSS Statistics für WINDOWS, Version 22.0). Ausgewertete Daten wurden in Prozent bzw. als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die Testung parametrisch verteilter Variablen erfolgte mittels T-Test, die nicht-parametrisch verteilter Variablen mittels Chi-Square-Test. Endpunktanalysen wurden mittels Kaplan-Meier-Schätzer durchgeführt und die Ergebnisse bis 5 Jahre nach Beobachtungsbeginn gezeigt. Zur Bestimmung der Signifikanzen wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt und somit Ergebnisse mit einem p-Wert  $<0,05$  als statistisch signifikant gewertet.

Zur Identifikation signifikanter Einflussfaktoren auf den Endpunkt erfolgte zunächst eine univariate time-to-event Analyse mittels Cox-Regression mit Ausgabe der Hazard-Ratio (HR) zur Einordnung der Stärke eines univariaten Einflussfaktors. Zur Adjustierung erfolgte anschließend eine multivariate Testung in 2 Modellen. Das erste Modell beinhaltetete alle signifikanten Einflussfaktoren der zuvor durchgeführten univariaten Testung, das zweite Modell den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, als Summation der wesentlichen mit VHF und dem ischämischen Schlaganfall assoziierter Komorbiditäten.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der beiden untersuchten Kohorten sind in Tabelle 12 aufgelistet. Im entsprechenden Zeitraum wurden n=730 Patienten >70 Jahre identifiziert, welche sich mit der Haupt- und Einweisungsdiagnose VHF am Klinikum Großhadern der LMU München stationär aufgenommen wurden. Gemäß der Definition für den Zeitpunkt der Erhebung des Therapieregimes bei Entlassung der Patienten waren n=481 Patienten mittels Frequenzkontrolle (RAC) und 249 Patienten mittels Rhythmuskontrolle (RYC) behandelt worden.

##### Demographische Faktoren

Das Durchschnittsalter aller eingeschlossenen Patienten betrug  $77,6 \pm 5,4$  Jahre. Innerhalb der Subgruppen zeigte sich ein Durchschnittsalter von  $78,2 \pm 5,6$  Jahren innerhalb der RAC-Gruppe und von  $76,4 \pm 4,9$  Jahren in der RYC-Gruppe ( $p < 0,01$ ). Ferner zeigte sich in beiden Gruppen ein vergleichbarer Anteil männlicher Patienten (55,7% RAC vs. 51,8% RYC,  $p=0,32$ ).

##### Klinische Komorbiditäten

In Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren war arterieller Hypertonus am häufigsten mit 81,2%, gefolgt von Hypercholesterinämie (50,7%) und KHK (35,1%). In der Vorgeschichte der RAC-Patienten zeigte sich häufiger eine TIA bzw. ein ischämischer Schlaganfall mit einer Häufigkeit von 18,9% vs. 13,3%, ( $p=0,05$ ).

Hinsichtlich weiterer kardiovaskulärer Komorbiditäten ergab sich in der RAC- gegenüber der RYC-Gruppe, ausgenommen der positiven Familienanamnese (11,6% vs. 17,7%,  $p=0,03$ ), ein stets höherer prozentualer Wert. Diabetes mellitus (19,1% vs. 12,9%,  $p=0,03$ ), Herzinsuffizienz (13,1% vs. 5,6%,  $p < 0,01$ ), Niereninsuffizienz (22,9% vs. 14,1%,  $p < 0,01$ ), Koronare Herzerkrankung (37,8% vs. 29,7%,  $p=0,03$ ) und pAVK (6,7% vs. 2,8%,  $p=0,03$ ), waren signifikant häufiger in der RAC- als in der RYC-Gruppe vertreten.

Patienten der RAC-Gruppe wiesen im Vergleich zur RYC-Gruppe im Mittel einen höheren CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score auf ( $4,1 \pm 1,5$  vs.  $3,6 \pm 1,3$ ;  $p < 0,01$ ).

### Antikoagulation

Die Antikoagulation wurde in der Mehrzahl des Gesamtkollektives mit NOAKs (48,8%) durchgeführt, gefolgt von VKA (40,1%). Ein geringer Anteil der Antikoagulation erfolgte durch niedermolekulare Heparine in 3,0% der Patienten. Keine effektive Antikoagulation wurde in 8,1% aller Patienten durchgeführt. Innerhalb der beiden Sub-Populationen wurde in der RAC-Gruppe seltener eine Antikoagulation mit VKA durchgeführt als in der RYC-Gruppe (37,0% vs. 46,2%,  $p = 0,02$ ). Eine Antikoagulation mit NOAKs wurde in den beiden Gruppen in gleicher Häufigkeit durchgeführt (49,3% RAC vs. 47,8% RYC,  $p = 0,70$ ). Gleiches zeigte sich für eine Antikoagulation mit niedermolekularen Heparinen (3,7% RAC vs. 1,6% RYC,  $p = 0,11$ ). Es zeigte sich ein höherer Anteil von nicht antikoagulierten Patienten in der RAC-Gruppe gegenüber der RYC-Gruppe (10,0% vs. 4,4%,  $p = 0,02$ ).

### Art des Vorhofflimmerns

Es zeigte sich in der Gesamtkohorte sowie auch separiert in beiden Analysegruppen das gleiche Verteilungsmuster hinsichtlich der „Art des zugrundeliegenden VHF“ (Paroxysmales VHF > Persistierendes VHF > Permanentes VHF). (Gesamtkohorte: 54,5% paroxysmales VHF, 34,0% persistierendes VHF, 11,5% permanentes VHF). In der Subgruppen-Analyse zeigte sich signifikant häufiger ein persistierendes VHF (29,1% vs. 43,4%,  $p < 0,01$ ) und permanentes VHF (17,5% vs. 0%,  $p < 0,01$ ) in der RAC-Gruppe im Vergleich zur RYC-Gruppe.



	Gesamt n, (%)	RAC n, (%)	RYC n, (%)	p-Wert (RAC vs. RYC)
<u>Patientenanzahl</u>	730	481	249	
<u>Demographische Faktoren</u>				
Alter (Jahre $\pm$ SD)	78 $\pm$ 6	78 $\pm$ 6	76 $\pm$ 5	< 0,01
Weibl. Geschlecht	333 (45,6)	213 (44,3)	120 (48,2)	0,32
<u>Art des VHF</u>				
VHF paroxysmal	398 (54,5)	257 (53,4)	141 (56,6)	0,41
VHF persistierend	248 (34,0)	140 (29,1)	108 (43,4)	< 0,01
VHF permanent	84 (11,5)	84 (17,5)	0 (0)	< 0,01
<u>Antikoagulation</u>				
Marcumar	293 (40,1)	178 (37,0)	115 (46,2)	0,02
NOAK	356 (48,8)	237 (49,3)	119 (47,8)	0,70
Niedermolekulare Heparine	22 (3,0)	18 (3,7)	4 (1,6)	0,11
Keine Antikoagulation	59 (8,1)	48 (10,0)	11 (4,4)	0,02
<u>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</u>	4 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	< 0,01
<u>Klinische Komorbiditäten</u>				
Diabetes mellitus	124 (17,0)	92 (19,1)	32 (12,9)	0,03
Adipositas	33 (4,5)	23 (4,8)	10 (4,0)	0,64
Arterielle Hypertonie	593 (81,2)	398 (82,7)	195 (78,3)	0,15
Hypercholesterinämie	370 (50,7)	237 (49,2)	133 (53,4)	0,29
Herzinsuffizienz	77 (10,5)	63 (13,1)	14 (5,6)	< 0,01
Niereninsuffizienz	145 (19,9)	110 (22,9)	35 (14,1)	< 0,01
KHK	256 (35,1)	182 (37,8)	74 (29,7)	0,03
pAVK	39 (5,3)	32 (6,7)	7 (2,8)	0,03
Nikotinabusus	23 (3,2)	19 (4,0)	4 (1,6)	0,09
Positive Familienanamnese	100 (13,7)	56 (11,6)	44 (17,7)	0,03
TIA/Schlaganfall	124 (17,0)	91 (18,9)	33 (13,3)	0,05

Tabelle 12: Patientencharakteristika. RAC = Frequenzkontroll-Gruppe, RYC = Rhythmuskontroll-Gruppe, SD = Standardabweichung, VHF = Vorhofflimmern, NOAK = Neue orale Antikoagulantien, KHK = Koronare Herzkrankheit, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, TIA = Transitorisch ischämische Attacke

## **3.2 Analyse des primären Endpunkts in Abhängigkeit der Therapiekonzepte Frequenzkontrolle vs. Rhythmuskontrolle**

### **3.2.1 Gesamtanalyse**

Die Analyse des primären Endpunkts ist in Tabelle 13 dargestellt. Insgesamt wurden 730 Patienten eingeschlossen, davon 481 Patienten in der RAC-Gruppe und 249 Patienten in der RYC-Gruppe. Insgesamt erreichten 194 Patienten (26,6% des Gesamtkollektivs) den primären Endpunkt im Rahmen des Follow-Up. Dies setzte sich zusammen aus 130 Patienten (27,0%) der RAC-Gruppe und 64 Patienten (25,7%) der RYC-Gruppe ( $p=0,02$ ).

Die durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des primären, kombinierten Endpunkts betrug im Gesamtkollektiv  $306 \pm 332$  Tage. Innerhalb der RAC-Gruppe betrug diese Zeit  $270 \pm 302$  Tage und innerhalb der RYC-Gruppe  $377 \pm 380$  Tage ( $p=0,02$ ).

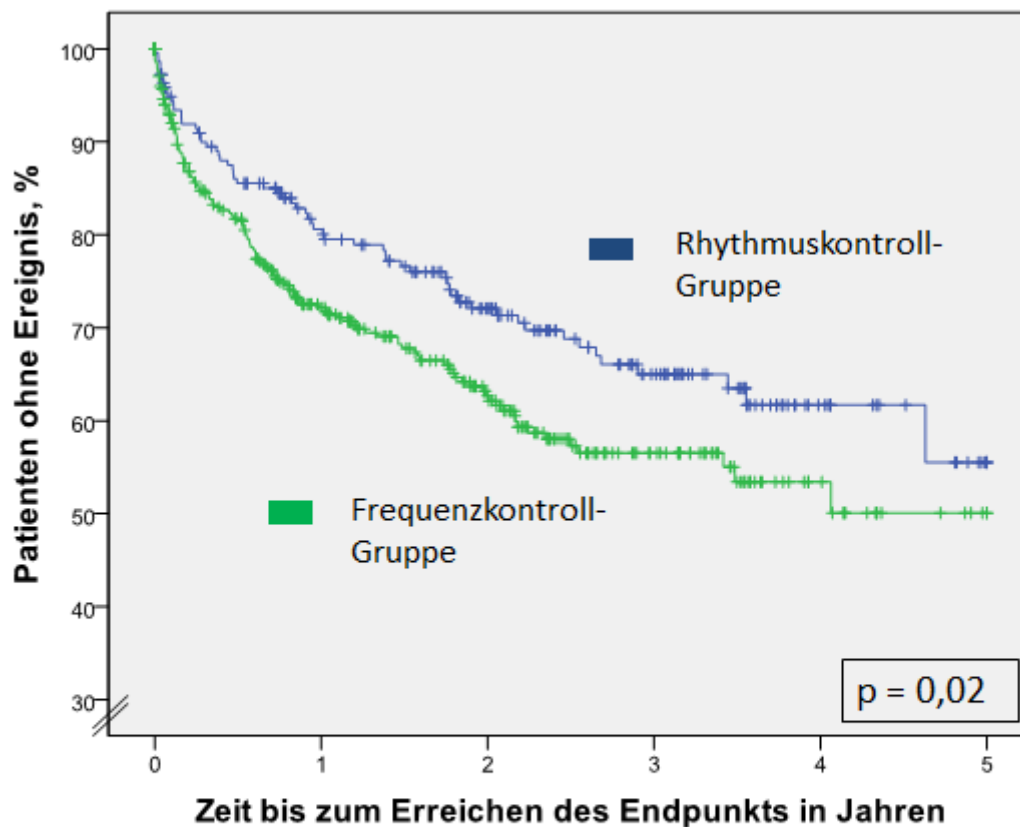
Es ergab sich ein mittlerer Follow-Up Zeitraum in der Gesamtkohorte von  $771 \pm 503$  Tagen. Der durchschnittliche Follow-Up-Zeitraum in der RYC-Gruppe betrug  $901 \pm 508$  Tage und in der RAC-Gruppe  $694 \pm 484$  Tage.

Insgesamt setzte sich die Gesamtanzahl der Patienten, die den Endpunkt erreichten (194 Patienten, 26,6% des Gesamtkollektivs) wie folgt zusammen: 40 Patienten (5,5% des Gesamtkollektivs) erreichten den Endpunkt durch „Tod jeglicher Ursache“, 141 Patienten (19,3% des Gesamtkollektivs) durch kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen) und 13 Patienten (1,8% des Gesamtkollektivs) durch Rehospitalisation durch TIA oder Schlaganfall.

	<b>Gesamt</b>	<b>RAC</b>	<b>RYC</b>	<b>p-Wert RAC vs. RYC</b>
Patientenanzahl n, (%)	730 (100)	481 (100)	249 (100)	
Primärer Endpunkt erreicht n, (%)	194 (26,6)	130 (27,0)	64 (25,7)	0,02
Durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des primären Endpunkts in Tagen (Mittelwert/ SD)	306 ± 332	270 ± 302	377 ± 380	0,02
Durchschnittlicher Follow-Up-Zeitraum in Tagen (Mittelwert/ SD)	771 ± 503	694 ± 484	901 ± 508	0,44
<u>Sekundäre Einzelendpunkte</u>				
Tod n, (%)	40 (5,5)	32 (6,7)	8 (3,2)	0,01
Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen) n, (%)	141 (19,3)	92 (19,1)	49 (19,7)	0,13
Rehospitalisation auf Grund von TIA/ Schlaganfall n, (%)	13 (1,8)	6 (1,2)	7 (2,8)	0,38

Tabelle 13: Analyse des primären Endpunkts – Übersicht. *RAC = Frequenzkontroll-Gruppe, RYC = Rhythmuskontroll-Gruppe, SD = Standardabweichung, VHF = Vorhofflimmern, TIA = Transitorisch ischämische Attacke*

In der unadjustierten Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich, dass in der RAC-Gruppe signifikant mehr Patienten den kombinierten Endpunkt erreichten, als in der RYC-Gruppe (27,0% vs. 25,7%,  $p=0,02$ ; siehe Abbildung 6). Der Zeitraum bis zum Erreichen des Endpunkts betrug 270 Tage in der RAC- vs. 377 Tage in der RYC-Gruppe ( $p=0,02$ ). Hinsichtlich der Verteilung der einzelnen Endpunkte zeigte sich die Ursache „Tod“ (6,7% RAC vs. 3,2% RYC,  $p= 0,01$ ) als der am ehesten dem Unterschied zugrundeliegender Faktor (siehe Tabelle 13).



#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

RYC, n	249	129	84	40	11	0
RAC, n	481	172	94	38	10	0

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts. Es zeigt sich in der unadjustierten Kaplan-Meier-Analyse ein signifikant selteneres Eintreten des primären Endpunkts seitens der Rhythmuskontroll-Gruppe. In der Tabelle sind die Patienten abgebildet, die zum entsprechenden Zeitpunkt weiterhin dem Risiko ausgesetzt sind.

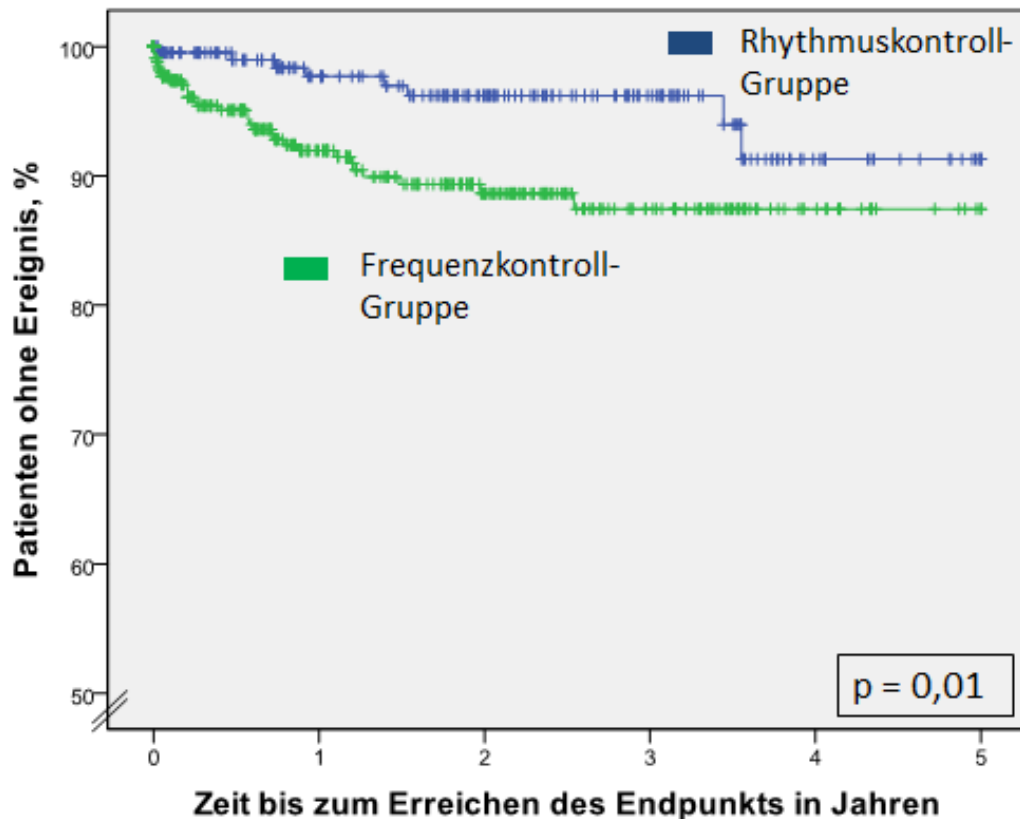
Im Hinblick auf das gesamte Patientenkollektiv unterschieden sich die beiden Therapieregime Rhythmus- und Frequenzkontrolle bei einem p-Wert von  $p=0,02$  statistisch signifikant voneinander.

### **3.3 Analyse der sekundären Einzelendpunkte**

Der Einfluss der drei einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts wird im Folgenden durch die sekundäre Endpunktanalyse in Grafiken dargestellt (siehe Abbildung 7-9).

### Analyse des sekundären Endpunkts: „Tod jeglicher Ursache“

Abbildung 7 zeigt die unadjustierte Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Erreichens des Einzelendpunkts „Tod jeglicher Ursache“ innerhalb der RAC- und RYC-Gruppe. Die Analyse ergab, dass in der RYC-Gruppe signifikant weniger Todesfälle auftraten als in der RAC-Gruppe (3,2% vs. 6,7%,  $p = 0,01$ ).



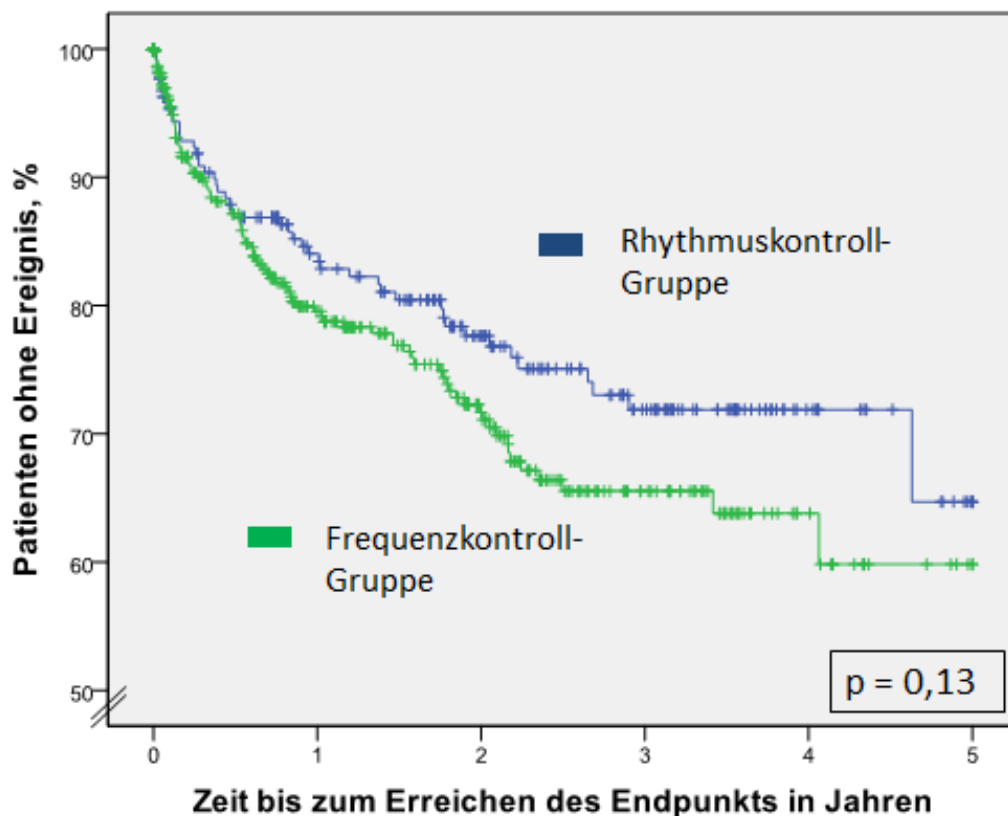
#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

RYC, n	249	123	80	40	11	0
RAC, n	481	164	89	37	10	0

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „Tod jeglicher Ursache“. Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „Tod jeglicher Ursache“. In der unadjustierten Kaplan-Meier Analyse kam es zu signifikant weniger Todesfällen in der RYC-Gruppe verglichen zur RAC-Gruppe.

### Analyse des sekundären Endpunkts: „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“

Abbildung 8 zeigt die unadjustierte Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Erreichens des Einzelendpunkts „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“ von RAC- und RYC-Gruppe. Zwischen beiden Gruppen ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied (19,1% RAC vs. 19,7% RYC;  $p = 0,13$ ).



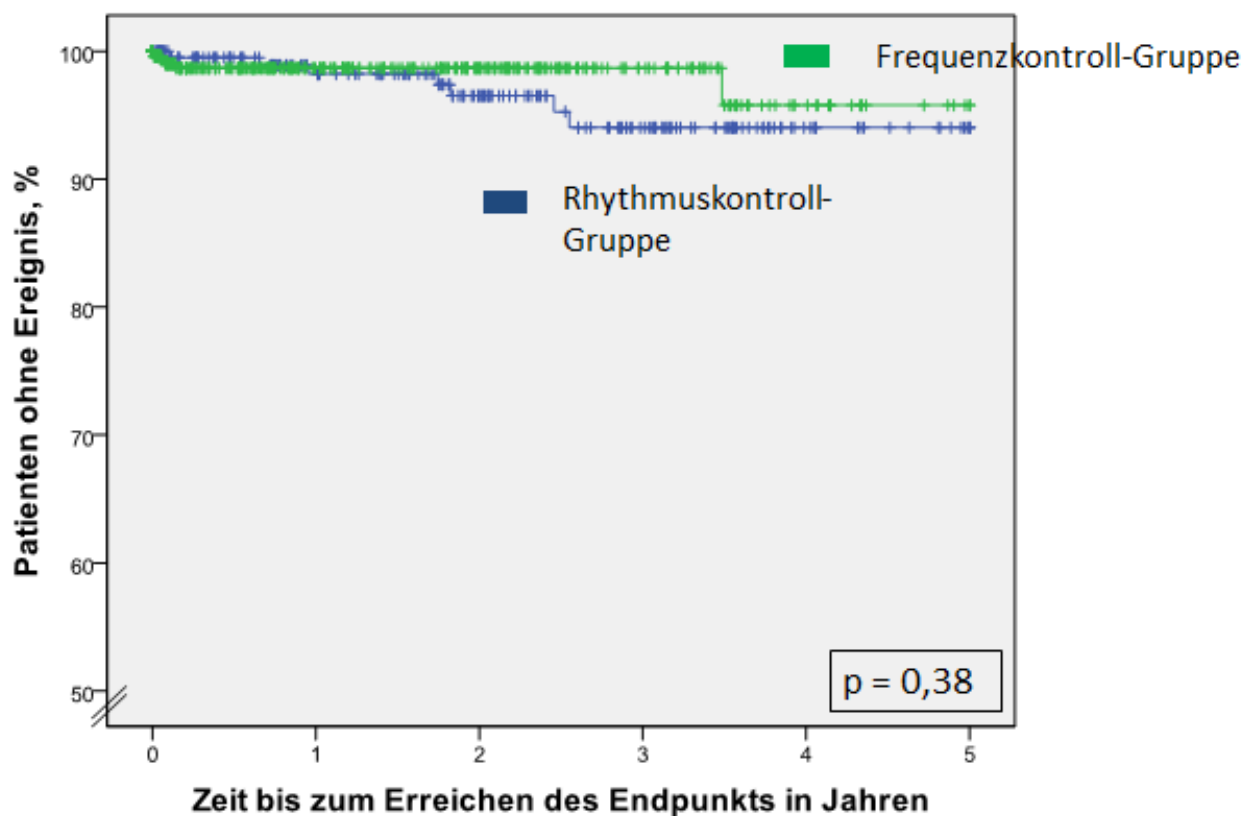
#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

RYC, n	249	127	83	39	11	0
RAC, n	481	169	93	37	10	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“ Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des erreichten Endpunkts.

### Analyse des sekundären Endpunkts: „Rehospitalisation durch TIA/ Schlaganfall“

Abbildung 9 zeigt die unadjustierte Kaplan-Meier-Analyse bezüglich des Erreichens des Einzelendpunkts „Rehospitalisation auf Grund TIA/Schlaganfall“ innerhalb der RAC- und RYC-Gruppe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von Schlaganfällen oder TIAs (1,2% RAC vs. 2,8% RYC;  $p = 0,38$ ).



#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

RYC, n	249	123	81	39	11	0
RAC, n	481	161	89	37	10	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „TIA/Schlaganfall“. Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „Rehospitalisation auf Grund TIA/ Schlaganfall“. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des erreichten Endpunkts.



### 3.4 Univariate Analyse bezüglich des primären Endpunkts

In der univariaten Analyse konnten folgende Parameter als signifikante Einflussfaktoren auf den primären kombinierten Endpunkt identifiziert werden: Therapieregime, Alter, Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, TIA/Stroke und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. In Tabelle 14 sind diese mit der entsprechenden Hazard-Ratio aufgelistet. Es zeigte sich, dass die RAC-Gruppe mit einem signifikant höheren Risiko für das Auftreten des primären Endpunkts assoziiert war als die RYC-Gruppe (HR = 1,4; p = 0,022). Ebenso stellten ein hohes Alter (HR = 1,04; p = 0,010), das Vorliegen von Herzinsuffizienz (HR = 2,2; p < 0,001) und Niereninsuffizienz (HR = 1,9; p < 0,001), Koronare Herzkrankheit (HR = 2,0; p < 0,001), TIA bzw. Schlaganfälle (HR = 1,7; p = 0,003) und als Summation mehrerer Risikofaktoren der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (HR = 1,3; p < 0,001) eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen des primären Endpunkts dar.

<u>Getestete Variable</u>	<u>HR (Hazard-Ratio)</u>	<u>p-Wert</u>
<b>RAC vs. RYC</b>	<b>1,420</b>	<b>0,022</b>
<b>Alter</b>	<b>1,038</b>	<b>0,010</b>
Geschlecht	1,028	0,705
Diabetes mellitus	1,396	0,063
Arterielle Hypertonie	1,233	0,274
<b>Herzinsuffizienz</b>	<b>2,193</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Niereninsuffizienz</b>	<b>1,934</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>KHK</b>	<b>1,997</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>TIA/Stroke</b>	<b>1,687</b>	<b>0,003</b>
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>	<b>1,324</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Tabelle 14: Univariate Analyse bezogen auf das Auftreten des primären Endpunkts. *Testung der Endpunktanalyse auf signifikante Einflussfaktoren. Für die Therapieregime, Alter,*

*Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, KHK, TIA/Stroke, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zeigten sich signifikante Unterschiede. RAC = Frequenzkontrolle, RYC = Rhythmuskontrolle, KHK = koronare Herzkrankheit, TIA = Transitorisch ischämische Attacke*

### 3.5 Multivariate Analyse bezüglich des primären Endpunkts

Um die reine Assoziation des gewählten Therapieregimes unabhängig von anderen Ko-Variablen zu analysieren, führten wir eine multivariate Analyse durch. Es wurden zwei Adjustierungsmodelle getestet. In Modell 1 wurde die Analyse RAC vs. RAC für Alter, Geschlecht und Vorhandensein einer Herz- oder Niereninsuffizienz adjustiert (siehe Tabelle 15). Nach Adjustierung für die anderen Ko-Variablen war die initiale Überlegenheit der RYC-Gruppe nicht mehr nachweisbar (HR=1,19; p=0,27).

#### **Multivariate Analyse: Modell 1**

<u>Getestete Variable</u>	<u>HR (Hazard-Ratio)</u>	<u>p-Wert</u>
RAC vs. RYC	1,194	0,266
Alter	1,032	0,032
Geschlecht	1,027	0,855
Herzinsuffizienz	1,841	0,002
Niereninsuffizienz	1,606	0,005

*Tabelle 15: Multivariate Analyse, Modell 1. Adjustierung der Endpunktanalyse auf signifikante Einflussfaktoren (Alter, Geschlecht, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz). Verlust des signifikanten Unterschieds zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrollgruppe (RAC vs. RYC).*

In Modell 2 wurde die Analyse RAC vs. RYC für den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score, der die wesentlichen kardiovaskulären Komorbiditäten enthält, adjustiert (siehe Tabelle 16). Auch hier konnte nach entsprechender Adjustierung keine Überlegenheit der RYC gegenüber der RAC nachgewiesen werden (HR=1,29; p=0,10).

### **Multivariate Analyse: Modell 2**

<u>Getestete Variable</u>	<u>HR (Hazard-Ratio)</u>	<u>p-Wert</u>
RAC vs. RYC	1,289	0,100
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score	1,309	< 0,001

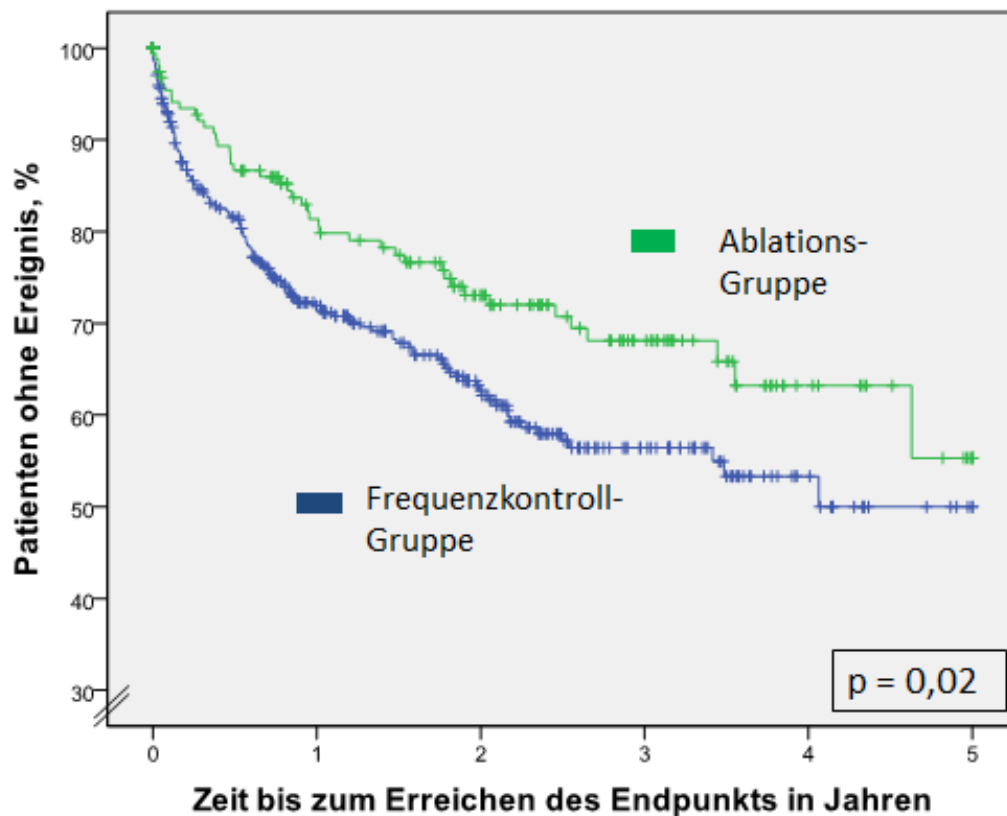
Tabelle 16: Multivariate Analyse, Modell 2. *Adjustierung der Endpunktanalyse auf signifikanten Einflussfaktor CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Kein signifikanter Unterschied zwischen Frequenz- und Rhythmuskontrollgruppe (RAC vs. RYC).*

### **3.6 Analyse des primären, kombinierten Endpunkts in Abhängigkeit der Therapiekonzepte (Frequenzkontrolle vs. Ablation und medikamentöse antiarrhythmische Therapie vs. Ablation)**

Des Weiteren wurde die interventionelle Therapie innerhalb der rhythmuskontrollierenden Therapie (Katheterablation mittels Pulmonalvenenisolation) mit den weiteren Subgruppen (RAC und antiarrhythmische Medikation innerhalb der RYC-Gruppe) verglichen.

#### **3.6.1 Ablation (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe) vs. Frequenzkontrolle (gesamte frequenzkontrollierte Gruppe)**

Im Vergleich der Patienten, welche mittels Ablation behandelt wurden (ABL), mit Patienten, die eine frequenzkontrollierende Therapie erhielten, ergab sich in der unadjustierten Endpunktanalyse ein signifikanter Unterschied zugunsten der Ablations-Kohorte ( $p=0,02$ ). Patienten, die eine Pulmonalvenenisolation erhielten, erreichten somit seltener den vordefinierten kombinierten Endpunkt, als Patienten mit reiner RAC (siehe Abbildung 10).



#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

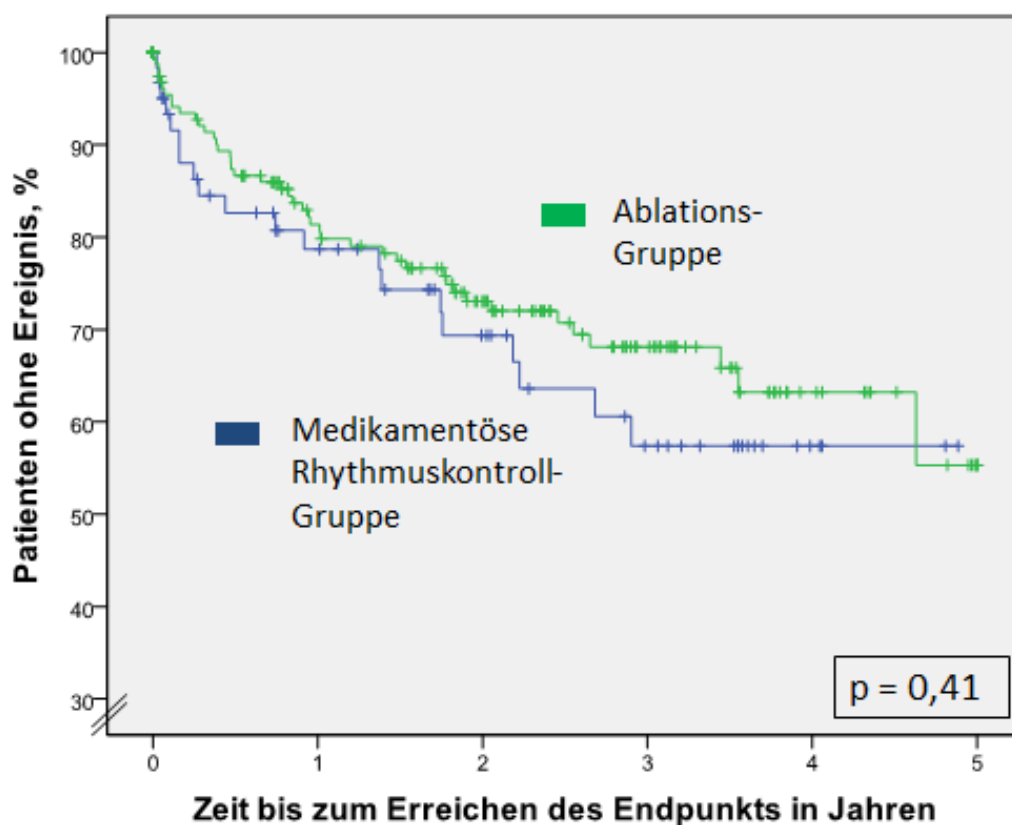
ABL, n	175	94	60	30	9	0
RAC, n	481	169	92	37	10	0

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. *Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Ablations-Gruppe (ABL) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts. Es zeigt sich in der unadjustierten Analyse ein signifikant selteneres Erreichen des Endpunkts in der Ablations-Gruppe.*

Nach multivariater Adjustierung der Analyse nach Modell 1 und 2 (siehe Tabelle 15 und 16) ergaben sich jedoch folgende Ergebnisse: Zwischen den Therapieregimes ABL vs. RAC konnte weder bei Modell 1 (Alter, Geschlecht, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) noch bei Modell 2 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) ein signifikanter Unterschied mehr detektiert werden (HR=0,77; p=0,16 bzw. HR=0,73; p=0,08).

### 3.6.2 Ablation (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe) vs. Medikamentöse Rhythmuskontrolle (Subgruppe der rhythmuskontrollierten Gruppe)

Innerhalb der Kohorte, die eine rhythmuskontrollierende Therapie erhielt, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiemodalitäten der Ablationstherapie und der rein medikamentösen antiarrhythmischen Therapie (AAD) festgestellt werden ( $p=0,41$ ). Patienten, die mit einer Katheterablation behandelt wurden, erreichten in nicht unterschiedlicher Häufigkeit den kombinierten Endpunkt, wie Patienten unter medikamentöser Therapie (siehe Abbildung 11).



#### Dem Risiko ausgesetzte Patienten

ABL, n	175	94	60	30	9	0
AAD, n	74	35	24	11	2	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. *Ablations-Gruppe (ABL) und medikamentöse antiarrhythmische Therapie (AAD) im Vergleich im Hinblick auf das*

*Erreichen des primären Endpunkts. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen beiden Kohorten.*

## **4 Diskussion**

### **4.1 Allgemeine Diskussion**

#### **4.1.1 Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit existierenden Studien**

Die Besonderheit unserer vordefinierten Analyse mit insgesamt 730 Patienten ist das hohe Patientenalter. Innerhalb des Gesamtkollektivs waren 481 Patienten in der RAC-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von  $78 \pm 6$  Jahren und 249 Patienten in der RYC-Gruppe mit einem Durchschnittsalter von  $76 \pm 5$  Jahren. Beide Therapiekohorten wurden im Hinblick auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verglichen. Ebenso erfolgte oben genannter Vergleich bei Patienten, die mittels Ablation behandelt wurden mit Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhielten. Die unadjustierte Endpunktanalyse zeigte ein signifikant häufigeres Auftreten des primären Endpunkts sowie des Einzelendpunkts Tod in der RAC-Gruppe im Vergleich zur RYC-Gruppe. Außerdem erreichte die ABL-Gruppe im Vergleich zur RAC-Gruppe in der unadjustierten Endpunktanalyse signifikant seltener den primären Endpunkt. In den adjustierten Analysen konnte keine signifikante Überlegenheit weder der RYC- noch ABL-Gruppe gegenüber der RAC-Gruppe mehr gezeigt werden.

Während die Analysen unserer Studien keinen signifikanten Vorteil der RYC-Gruppe detektieren konnten, zeigen Analysen anderer, bereits existierender Studien teils mit unseren Ergebnissen konsistente, jedoch auch divergierende Daten. Ein Vergleich dieser mit unseren vordefinierten Analysen soll im Folgenden im Rahmen der Diskussion erfolgen.

#### Patientencharakteristika

Im Vergleich zu den großen VHF-Studien zeichnet sich unsere Untersuchung durch das signifikant höhere Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs von  $78 \pm 5$  Jahren aus. Bisherige Studien wie AFFIRM und RACE, die das Outcome frequenz- vs. einer rhythmuskontrollierenden Therapie untersuchten, wiesen im Vergleich zu unserer Studie zwar wie bei AFFIRM ein größeres Patientenkollektiv von 4060 Patienten auf,



zeigten jedoch ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter von 69,7 Jahren (22). Die RACE-Studie untersuchte ein Gesamtkollektiv von 522 Patienten, jedoch auch mit einem durchschnittlichen Alter von nur 68 Jahren (40). Somit kann bei diesen beiden Studien die Aussagekraft bezüglich der untersuchten Therapieschemata bei älteren Patienten als begrenzt angesehen werden, weil in besagten Studien diese Alterskollektive unterrepräsentiert bzw. sogar gezielt ausgeschlossen worden waren. Bei den Studien RAAFT-II und MANTRA-PAF, die innerhalb der rhythmuskontrollierenden Therapie das Outcome von Ablation und medikamentöser Rhythmustherapie untersuchten, ist ebenfalls darauf hinzuweisen, dass ein Alter >70 Jahre sogar ein Ausschlusskriterium darstellte und das durchschnittliche Alter 56 bzw. 54 Jahre betrug (41, 42).

Das Patientenkollektiv unserer Studie zeigte ausgeprägte kardiovaskuläre Komorbiditäten, wobei der prozentuale Anteil der Begleiterkrankungen bei Patienten der RAC-Gruppe erwartungsgemäß meist höher war, als bei Patienten der RYC-Gruppe. Dies könnte man in der Hinsicht erklären, dass kardiovaskulär vorerkrankte Patienten bevorzugt frequenzkontrolliert behandelt werden. In unserer Studienpopulation hatten 81,2% der Patienten häufiger einen diagnostizierten Hypertonus im Vergleich zur Studie AFFIRM, bei der 50,8% der Gesamtpopulation eine arterielle Hypertonie zeigten. Ebenso zeigte sich in unseren Analysen eine höhere Rate an koronarer Herzkrankheit mit 35,1% vs. 26,1% im Gesamtkollektiv von AFFIRM (22).

Bezüglich der Verteilung der Art des zugrundeliegenden VHF zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass jeweils über die Hälfte (54,5%) an paroxysmalem VHF leidet, während ungefähr ein Drittel (34,0%) persistierendes VHF aufweist. Dies bedeutet, dass für annähernd 90% dieser Patienten grundsätzlich eine antiarrhythmische Therapie in Frage kommt. Daraus wird deutlich, dass der Bedarf an Evidenz für den Einsatz einer Rhythmustherapie auch für ältere Patienten grundsätzlich gegeben ist.

#### Endpunktanalyse Frequenz- vs. Rhythmuskontrollgruppe

Der kombinierte Endpunkt lehnt sich an die Definition der großen randomisierten Studien wie AFFIRM und RACE an. Deren Endpunkte orientieren sich an den unter

MACE (Major Adverse Cardiac Event) kombinierten Ereignissen. Der kombinierte Endpunkt der vorliegenden Studie vereint neben kardiovaskulären auch cerebrale Ereignisse und ist deshalb unter dem Begriff MACCE (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events) einzuordnen. Die Verwendung dieser Begrifflichkeit steht auf Grund fehlender einheitlicher Definition bei Vergleichen von Studien in der Kritik (49), erlaubt dennoch eine Diskussion der Ergebnisse auf vergleichbarer Ebene.

Primärer kombinierter Endpunkt:

- Rehospitalisation aufgrund kardialer Ursache (ausgenommen VHF als Ursache)
- Rehospitalisation aufgrund TIA/ Schlaganfall
- Tod (jeglicher Ursache)

In der unadjustierten Endpunktanalyse zeigte sich, dass Patienten der RAC-Gruppe im Vergleich zur RYC-Gruppe signifikant häufiger ein Ereignis im Follow-Up aufwiesen (27,0% vs. 25,7%;  $p=0,02$ ). Besonders ausschlaggebend war hierbei vor allem der Einzelendpunkt „Tod jeglicher Ursache“ ( $p=0,01$ ). Nach multivariater Adjustierung der Analysen bezogen auf in der univariaten Testung ermittelte signifikante Einflussfaktoren (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, koronare Herzkrankheit, TIA/Stroke) zeigte sich jedoch keine signifikante Assoziation mehr ( $p=0,27$ ). Die RACE-Studie als vergleichbare Analyse in Bezug auf Endpunkt und Therapieregime konnte ebenfalls keine Überlegenheit von Frequenz- oder Rhythmuskontrolle aufzeigen (40). Kardiovaskuläre Komorbiditäten scheinen somit bezüglich der Interpretation der Ergebnisse sowohl in der RAC-, als auch RYC-Gruppe eine wichtige Rolle zu spielen. Die RAC-Gruppe zeigte eine signifikant höhere Prävalenz von Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, koronarer Herzerkrankung und pAVK, was die erhöhte Komorbidität der Patienten widerspiegelt. Es stellt sich also die Frage, ob Patienten der RYC-Gruppe in der unadjustierten Analyse tatsächlich ein besseres Outcome aufgrund der Therapie haben, oder nicht viel eher der bessere Gesundheitszustand eine bessere Prognose möglich macht. In der RAC-Gruppe steht somit der schon zu Beginn der Behandlung kränkere Patient, der möglicherweise im Verlauf des Beobachtungszeitraums auch eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardiovaskuläre Ereignisse hat oder

sogar zu versterben, was in unserer Studie durch das häufigere Auftreten von Sterbefällen in der frequenzkontrollierten Gruppe ersichtlich wird. Diese mögliche Assoziation wird durch den Signifikanzverlust nach oben genannter Adjustierung zumindest dargelegt.

Außerdem ist zu bedenken, dass ein enormer Bias bereits durch die initiale Therapiewahl gesetzt wird. Kränkere Patienten mit größerer Morbidität werden im klinischen Alltag bevorzugt symptomorientiert mittels einer Frequenzkontrolle behandelt. Häufig wird schon auf Grund dieser zwei Aspekte (höheres Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen) eine frequenzkontrollierende Therapie in Betracht gezogen und dem Patienten möglicherweise auch auf Grund der einfacheren Handhabung empfohlen. Eine frequenzkontrollierende Therapie mittels beispielsweise eines Betablockers erscheint schneller, kostengünstiger und gegebenenfalls schonender bzw. weniger risikobehaftet für den Patienten als eine rhythmisierende Therapie z.B. mit einer invasiven Therapie. Diese kann mit einem mehrtägigen Krankenhausaufenthalt, Nebenwirkungen und periinterventionellen Komplikationen verbunden sein. Bei gesünderen Patienten wird eher eine den Sinusrhythmus wiederherstellende Rhythmuskontrolle angestrebt. Es muss bedacht werden, dass hierbei die Freiheit von VHF angestrebt wird, womit ein potentiell geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Rahmen von VHF besteht. Dies wird jedoch vor allem bei älteren Patienten bisher zurückhaltend angewandt, was als mögliche Ursache und Ergebnis der wenigen vorliegenden Daten interpretiert werden kann.

Ein weiterer Aspekt ist die statistische Power-Limitation unserer retrospektiv durchgeführten Analyse durch kleine Subgruppen-Kollektive. Die RYC-Gruppe wies mit 249 Patienten ein geringeres Kollektiv als die RAC-Gruppe (481 Patienten) auf. Innerhalb der RYC-Gruppe erhielten 175 Patienten eine Therapie mittels Katheterablation und 74 Patienten eine Therapie mittels antiarrhythmischer Medikation. Der in den adjustierten Analysen fehlende signifikante Unterschied zwischen den Gruppen (RAC vs. RYC bzw. ABL vs. RAC) kann somit möglicherweise auch Ursache einer geringen Patientenanzahl und somit limitierter statistischer Power sein.

In unseren Analysen, die speziell auf ein Patientenkollektiv mit einem Alter > 70 Jahre ausgelegt waren, konnte insgesamt zwar kein signifikanter Vorteil der

Rhythmuskontrolltherapie gezeigt werden, jedoch auch kein Nachteil. Somit erscheint die Rhythmuskontrolle auch bei älteren Patienten als mögliche vertretbare Therapieoption.

#### Endpunktanalyse Ablation- vs. Frequenzkontrollgruppe

In der unadjustierten Subgruppen-Analyse der RYC-Gruppe konnte eine signifikante Überlegenheit der Ablation gegenüber der Frequenzkontrolle gezeigt werden ( $p=0,02$ ), welche jedoch nach Adjustierung nicht mehr vorhanden war. Die weitere Subgruppenanalyse innerhalb der RYC-Gruppe ABL-Gruppe vs. AAD-Gruppe ergab keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,41$ ). Die ersten Ergebnisse der CABANA-Studie zeigen ebenfalls, dass insgesamt betrachtet die Ablation gegenüber der medikamentösen Therapie bei VHF im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Intention-to-treat-Analyse keine signifikante Überlegenheit aufweist (44). Hier ist zu diskutieren, ob die Tatsache, dass die Patienten meist nicht ausschließlich mit frequenz- oder rhythmuskontrollierender Therapie behandelt werden, eine strenge Separation der Kohorten erschwert und so zu einem Mischeffekt führt, der die Unterschiede deutlich geringer erscheinen lässt. Insgesamt zeigt sich jedoch auch in unserer Analyse kein Unterschied, sodass auch bei älteren Patienten von einer Äquivalenz der Therapie-Strategien auszugehen ist.

#### Endpunktanalyse Ablation vs. antiarrhythmische Therapie

Innerhalb der Rhythmuskontrolle zeigte sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Vorteil der Ablation gegenüber Antiarrhythmika ( $p=0,41$ ). Dies wurde auch in einer Studie zur Erstlinientherapie von paroxysmalem VHF von Nielsen et al. beschrieben. In einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Ablation und medikamentöser antiarrhythmischer Therapie gezeigt werden (42). Nach 2 Jahren zeigte sich jedoch innerhalb der Patienten der Ablationskohorte ein signifikant selteneres Auftreten von VHF als bei den Patienten, die Antiarrhythmika erhielten (42). In unserer Studie konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der ABL-Gruppe und der AAD-Gruppe nicht bestätigt werden, möglicherweise auf Grund der Unterschiede zwischen den

Patientenkollektiven. Verglichen mit den Patienten der MANTRA-PAF-Studie waren die Patienten unserer Studie durchschnittlich ca. 20 Jahre älter und wiesen mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten auf. Die größten Differenzen bestanden in der Häufigkeit von arterieller Hypertonie und koronarer Herzkrankheit (42). Bluthochdruck bestand demnach bei 78,3% unserer Patienten der RYC-Gruppe verglichen mit 29% bzw. 36% in der Ablations- bzw. Antiarrhythmikagruppe bei MANTRA-PAF, eine koronare Herzkrankheit bei 29,7% unserer Patienten vs. 4% bzw. 1% in den besagten Patientenkohorten (42). Möglicherweise ist aufgrund der größeren Komorbidität und des wesentlich höheren Alters unseres Patientenkollektivs in der vorliegenden Studie kein signifikanter Vorteil der Ablation zu verzeichnen gewesen, jedoch auch kein wesentlicher Nachteil, was die Ablation als mögliche alternative Therapieoption bei älteren Patienten darstellt.

In einer Studie von Kautzner et al. zeigte sich die Katheterablation bei VHF in einem Patientenkollektiv mit einem Alter > 70 Jahren mit ungefähr gleichwertigem Komplikationsrisiko im Vergleich zur Patientengruppe mit einem Alter < 70 Jahren hinsichtlich zerebrovaskulärer Ereignisse (0,3% vs. 0,3%) und nicht-vaskulärer Ereignisse (1,8% vs. 1,2%) (50). Insbesondere stellte die Schlaganfallrate von nur 0,3% in beiden Alterskohorten die Katheterablation als gleichwertige Behandlungsalternative bei VHF auch in älteren Patienten dar (50). Der Einzelendpunkt „Rehospitalisation auf Grund von TIA/Schlaganfall“ wurde in der RYC-Gruppe unserer Analyse von 7 Patienten (2,8 % der RYC-Gruppe) erreicht und hat somit im Vergleich zur Studie von Kautzner et al. einen höheren prozentualen Anteil. In Anbetracht des häufigeren Auftretens von Schlaganfällen in der Vorgeschichte der Patienten unserer RYC-Gruppe im Vergleich zur Studie von Kautzner et. al (13,3% vs. 9%) sowie eines höheren Schlaganfall-Risikos (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score 3,6 vs. 3,1 Punkte) kann das häufigere Vorkommen von zerebrovaskulären Ereignissen in unserer Analyse möglicherweise auch Folge größerer kardiovaskulärer Komorbidität sein.

Des Weiteren hatten einer Ablations-Studie von Moser et al. zufolge Patienten mit einem Alter > 75 Jahre keine signifikant höhere Komplikationsrate nach erfolgter Katheterablation als die Vergleichsgruppe mit Patienten < 75 Jahren (4,4% vs. 2,7%; p = 0,14) (51). Gleiches zeigte sich auch in einem Follow-Up in einem durchschnittlichen Zeitraum von 472 ± 99 Tagen in der Gruppe der Patienten > 75

Jahren (51). In dem durchgeführten Follow-Up der vorliegenden Studie (durchschnittlicher Follow-Up Zeitraum der RYC-Gruppe  $901 \pm 508$  Tage), das somit im Durchschnitt fast doppelt so lang war, verglichen mit der Studie von Moser et al., zeigte nach Adjustierung der signifikanten Einflussfaktoren die ABL-Gruppe gleichermaßen kein eindeutig schlechteres Outcome im Vergleich zur RAC-Gruppe.

Ebenso haben einer Ablations-Studie von Metzner et al. zufolge Patienten über 75 Jahren zumindest das gleiche periprozedurale Risiko und ein ähnliches gutes Outcome wie jüngere Patienten (52). Diese mögliche Gleichwertigkeit der Katheterablation in älteren Patienten gegenüber jüngeren Patienten hinsichtlich des Outcomes und des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse scheint sich insgesamt auch in unseren Analysen widerzuspiegeln. In der vorliegenden Studie konnte zwar ebenfalls keine eindeutige Überlegenheit der Rhythmuskontrolle bzw. speziell der Ablation gezeigt werden. Die signifikanten Ergebnisse unserer unadjustierten Analysen geben jedoch Hinweise, welche die Rhythmuskontrolle als potentiell vielversprechendes Therapiekonzept auch in Patienten  $> 70$  Jahren unter Berücksichtigung vorliegender Komorbiditäten darstellen und eine Grundlage für die Hypothesengenerierung zukünftiger randomisierter Studien bieten können.

#### Multivariate Analyse bezüglich des primären Endpunkts

Durch die multivariate Testung verlor jeweils die Rhythmuskontrolle bzw. die Ablation ihren signifikanten Vorteil gegenüber der Frequenzkontrolle in Hinblick auf ein selteneres Erreichen des primären Endpunkts. Die maßgeblichen Ko-Variablen aus Modell 1 und 2 (signifikante Einflussfaktoren der univariaten Analyse) waren z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc}$ -Score, die wesentliche Unterschiede der Patientencharakteristika zwischen den beiden Kohorten (RAC-Gruppe und RYC-Gruppe) darstellten. Eine solch inhomogene Verteilung von Komorbiditäten war beispielsweise bei der RACE-Studie nicht gegeben. Hier stellte lediglich der Bluthochdruck in der RYC-Gruppe einen signifikanten Einflussfaktor dar (40). Als möglicher Erklärungsversuch für den Verlust der Signifikanzen in unseren Analysen kann somit die Diversität des Patientenkollektivs gesehen werden. Dennoch sind gehäufte, aber auch stark divergierende Komorbiditäten besonders bei älteren Patienten prävalent, sodass unter diesen gegebenen Bedingungen sowohl in

Bezug auf die vorliegende Studie als auch auf den klinischen Alltag die Rhythmuskontrolle als mindestens gleichwertige alternative Therapie gesehen werden kann.

## **4.2 Spezielle Diskussion**

### **4.2.1 Divergierende Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten in älteren Patienten**

Die Patienten innerhalb der zwei Therapiekohorten unserer Studie wiesen deutlich divergierende Häufigkeiten kardiovaskulärer Komorbiditäten auf. Besonders im höheren Alter ist die Diversität der klinischen Verfassung der Patienten enorm breit gefächert, was die Auswertung der Patientencharakteristika unserer Analysen widerspiegelt. Hinsichtlich der kardiovaskulären Komorbiditäten fiel im Gesamtkollektiv unserer Studie besonders eine hohe Prävalenz von arterieller Hypertonie (81,2%), koronarer Herzkrankheit (35,1%), Niereninsuffizienz (19,9%) und Diabetes mellitus (17,0%) auf. Dabei sind unterschiedliche Kombinationen im Hinblick auf das Auftreten oben genannter Komorbiditäten beim einzelnen Patienten möglich. Während ein medikamentös gut eingestellter arterieller Hypertonus ein möglicherweise eher geringeres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse darstellt, hat ein Patient, der alle oben genannten Komorbiditäten aufweist ein deutlich höheres Risiko. Diese kardiovaskulären Begleiterkrankungen bergen jedoch auch alle für sich, unabhängig von VHF, ein jeweiliges Risiko für das Vorkommen kardialer Ereignisse wie beispielsweise eines Schlaganfalls. Es erscheint schwierig in statistischen Analysen eine Aussage über die Ursachen-Folge-Beziehung von VHF und deren Therapie sowie der gleichzeitig vorhandenen und enorm unterschiedlich verteilten Komorbiditäten in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse zu treffen.

In Anbetracht unserer Ergebnisse und Analysen lässt sich somit diskutieren, inwiefern die Generierung einer klaren Datenlage und insbesondere eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien bei solch inhomogenem Patientenkollektiv,

wie sie bei älteren Patienten natürlicherweise vorliegt, möglich sind. Eine Adjustierung der Ergebnisse auf vordefinierte Einflussfaktoren erscheint auf Grund der unterschiedlichen Prävalenzen von Komorbiditäten und vor allem auch der multiplen Einflussfaktoren auf die Pathophysiologie von VHF schwierig. In vergleichbaren Studien, wie beispielsweise der RACE-Studie, wurden wesentlich jüngere Patienten eingeschlossen, die wiederum eine recht homogene Verteilung des kardiovaskulären Risikoprofils aufwiesen (40). Auf dieser Grundlage basieren die aktuellen Leitlinien, die jedoch somit nicht explizit für ältere Patienten ausgelegt sind.

Um Therapieempfehlungen auch für ältere Patienten aussprechen zu können, wären schlussendlich weitere Studien mit einem gezielt ausgewählten Patientenkollektiv gleichmäßig ausgeprägter Komorbiditäten notwendig. Unsere Studie zeigt trotz oben genannter ungleicher Verteilung eben dieser dennoch einen klaren Trend, der die Rhythmuskontrolle neben der Frequenzkontrolle als mögliche gleichwertige Alternative in der Therapie von VHF darstellt.

#### **4.3 Ausblick - Sozioökonomischer Aspekt und klinische Implikationen**

Auf Grund des demographischen Wandels, aus dem eine Umverteilung innerhalb der Bevölkerung resultiert, wird die ältere Generation einen immer größeren Anteil unserer Gesellschaft repräsentieren. Somit kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl an Patienten mit VHF bis zum Jahre 2060 nahezu verdoppelt (2), was neben einem erhöhten Kapazitätenbedarf in Kliniken auch durch höhere Kosten eine Belastung für das GHS darstellen wird. Eine Studie von Wolowacz et. al zeigte, dass nahezu jeder Patient mit VHF sich im Laufe seiner Behandlung mindestens einer stationären Behandlung unterziehen wird, gefolgt von ambulanter Nachsorge oder von weiteren stationären Aufenthalten (53). Mit 50-70% der anfallenden Kosten wird demnach der größte Teil durch die stationäre Therapie verursacht (53). Unsere Analyse untersuchte die beiden Behandlungskonzepte Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle auf deren Effizienz in Bezug auf das Vermeiden vorbestimmter kardiovaskulärer Ereignisse. Hier sehen wir die Rhythmuskontrolle als mindestens gleichwertige Alternative. Nicht betrachtet wurde der sozioökonomische Aspekt. Eine



rhythmuskontrollierende Therapie mittels medikamentöser Therapie oder Katheterablation ist zunächst meist mit einem stationären Krankenhausaufenthalt verbunden, was möglicherweise mehr Kosten verursacht, als beispielsweise die Gabe eines Beta-Blockers im Rahmen der Frequenzkontrolle.

Jedoch spielen nicht nur ökonomische Aspekte eine mögliche Rolle im Rahmen der Therapiefindung bei älteren Patienten mit VHF. Auch klinische Implikationen, die die Therapie-Wahl beeinflussen, müssen diskutiert werden. Der Patient muss von einer Therapie, beispielsweise der Katheterablation, auch profitieren können, bzw. die mögliche Chance auf Besserung der Symptome muss deutlich höher sein, als das periprozedurale Risiko. Oft implizieren in diesem Sinne der klinische Zustand des Patienten und seine bestehenden Komorbiditäten bereits eine bestimmte Therapieform. So wird man dem älteren, multimorbiden Patient auf Grund seines klinischen Zustandes und unter Abwägung der möglichen Risiken wohl eher eine frequenzkontrollierende Therapie empfehlen. Wohingegen der gleichaltrige, sonst überwiegend gesunde und unter VHF symptomatische Patient möglicherweise von einer rhythmuskontrollierenden Therapie profitieren könnte. Insofern fällt es schwer auch unter diesen Aspekten eine einheitliche Therapie-Empfehlung bei VHF für ältere Patienten auszusprechen. Die Kosten-Nutzen-Abwägung aber auch die Risiko-Nutzen-Abwägung jeder Therapie sollte somit kritisch hinterfragt werden. Trotzdem spricht die Gleichwertigkeit beider Therapieregime in unserer Studie für die Rhythmuskontrolle als Behandlungsalternative auch in Zukunft für ältere Patienten.

## **4.4 Limitationen**

### **4.4.1 Patientenselektion, Datenerfassung, Auswahl des Therapieregimes**

Die Patientenselektion erfolgte in unserer Studie in den jeweiligen Altersgruppen zufällig, entsprechend der zeitlichen Aufnahme der Patienten in der Klinik. Es erfolgte somit keine Vorselektion nach Geschlecht, Komorbidität oder anderen beeinflussenden Faktoren. Jedoch ist zu bedenken, dass die Datenerhebung der vorliegenden Studie aus dem Klinikarchiv hervorging und somit Patienten aus dem

ambulanten Setting nicht in die Studie mit einbezogen wurden. Speziell Patienten mit niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse werden möglicherweise ambulant geführt und sind deshalb nicht Teil des Studienkollektivs. Es stellt sich die Frage, ob somit das Patientenkollektiv, auf Grund von Begleiterkrankungen oder der Schwere der Symptomatik, die eine stationäre Behandlung erfordern, eher die kränkeren Patienten widerspiegelt. Vor diesem Hintergrund muss auch die Rate kardiovaskulärer Ereignisse betrachtet werden, die somit möglicherweise höher ausfällt.

Dem gegenüber steht die Tatsache, dass bei der Folgeanalyse im Sinne des Follow-Ups möglicherweise nicht alle weiteren stationären Aufenthalte erfasst werden konnten.

Der wohl größte Bias der Studie resultiert jedoch aus der fehlenden Randomisierung der Patienten. Nach der Empfehlung des jeweils behandelnden Arztes erhielten die Patienten entweder eine Frequenzkontroll-Therapie oder eine Rhythmuskontroll-Therapie. Die Zuordnung zu einer Therapiekohorte erfolgte somit automatisch nach Alter und kardiovaskulärer Komorbidität, was sich in der Häufung kardiovaskulärer Risikofaktoren innerhalb der Frequenzkontrollgruppe der vorliegenden Studie widerspiegelt. Die vorliegenden Ergebnisse sind somit stets vor dem Hintergrund der Möglichkeiten und Limitationen der Datenerfassung zu betrachten.

Trotz alldem dienen diese Ergebnisse einerseits zur Strategiefindung im Rahmen der Therapie von VHF in älteren Patienten und können andererseits die Basis zur Hypothesengenerierung für zukünftige Studie darlegen.

#### **4.4.2 Berücksichtigung echokardiographischer Parameter**

In unserer Studie wurden die Ergebnisse auf das unterschiedliche Vorliegen von Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score korrigiert. Andere Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse haben, wie zum Beispiel echokardiographisch ermittelte Parameter, wurden von uns nicht erfasst. Dies könnte ein von uns nicht berücksichtigter Einflussfaktor darstellen.

Sowohl die RACE-Studie, als auch die AFFIRM-Studie hatten diesen Parameter untersucht, diesen jedoch nicht als signifikanten Einflussfaktor gewertet (22, 40). Bei einem älteren Patientenkollektiv, wie in unserer Analyse, kann dies dennoch ein weiterer Analyseaspekt folgender Studien darstellen.

#### **4.4.3 Limitationen invasiver Therapie**

Die Katheterablation stellt eine invasive Therapie dar, die eine gewisse Stabilität des klinischen Zustands des Patienten erfordert und Komplikationen nach sich ziehen kann. Deshalb muss besonders bei älteren Patienten eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Re-Ablationen sind nach dem Ersteingriff nicht selten und mit weiteren stationären Aufenthalten und zusätzlichen Sitzungen verbunden (28). So zeigt sich in der Studie von Piccini et al., dass nahezu die Hälfte aller Patienten über 80 Jahren nach einer Ablation innerhalb des ersten Jahres hospitalisiert wurde (28). Auch in unseren Analysen zeigt sich ein häufiges Erreichen des primären Endpunkts, das sich jedoch nicht wesentlich von der Gruppe unterschied, die eine frequenzkontrollierende Therapie erhielt.

Dennoch ist die Katheterablation als invasive Therapie bei VHF eine adäquate Alternative zur medikamentösen Rhythmustherapie oder zur Frequenzkontrolle. Besonders wenn es darum geht, symptomatisches, immer wiederkehrendes und zu Dekompensation führendes VHF längerfristig zu eliminieren, stellt die Ablation eine erfolgsversprechende Option dar (43). Auch bei älteren Patienten über 75 Jahren liegen Daten vor, die offen legen, dass die Ablation auch hier eine vielversprechende Option darstellt und sowohl bezüglich des Risikoprofils, als auch hinsichtlich des Outcomes mit dem jüngerer Patienten vergleichbar ist (52).

Die Ablation zeigt sich in unseren Analysen bei älteren Patienten nicht signifikant besser aber auch nicht maßgeblich schlechter als die Frequenzkontrolle, sodass wir die Katheterablation als gleichwertige Alternative zur Frequenzkontrolle im Rahmen der Therapie von VHF sehen.

## 4.5 Schlussfolgerung

Insgesamt zeigt sich in unseren Analysen eine signifikante, ungleiche Verteilung von kardiovaskulären Komorbiditäten innerhalb den beiden Therapie-Gruppen mit deutlich weniger kranken Patienten in der RYC-Gruppe. Möglicherweise haben deshalb die Patienten dieser Gruppe in der unadjustierten Analyse ein deutlich besseres Outcome im Hinblick auf das Erreichen kardiovaskulärer Ereignisse, als die Patienten, die eine frequenzkontrollierende Therapie erhielten. In den Analysen, die deshalb auf jene ungleich verteilten Faktoren adjustiert waren, verschwindet dieses signifikante Ergebnis. Als wir gezielt die Patienten, die eine Ablation erhielten, mit denen, die frequenzkontrolliert behandelt wurden, verglichen, zeigte sich ebenfalls ein Signifikanzverlust.

Schlussendlich kann in unseren Analysen kein signifikanter Vorteil der Rhythmuskontrolle oder speziell der Ablation gegenüber der Frequenzkontrolle bei alten Patienten im Hinblick auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verzeichnet werden. Somit ist die Rhythmuskontrolle nicht besser aber auch nicht schlechter als die Frequenzkontrolle und im Rahmen der Therapie von VHF als adäquate Behandlungsoption bei älteren Patienten zu betrachten.

Diese Ergebnisse geben mögliche Hinweise auf das Potential der rhythmuskontrollierenden Therapie bei VHF auch in einem älteren Patientenkollektiv und bilden die Basis für weitere zukünftige, randomisierte Studien, um mögliche Evidenz für Behandlungsempfehlungen generieren zu können.

## 5 Zusammenfassung

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen und weist besonders mit fortschreitendem Alter eine hohe Prävalenz auf, mit jährlich steigender Tendenz (1, 2). Dies unterstreicht die Notwendigkeit weiterer Studien zur Evaluation der Behandlungskonzepte, um auch bei älteren Patienten eine fundierte Datenlage zu generieren.

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit befasst sich im Rahmen der Auswertung und Interpretation einer retrospektiven monozentrischen Studie mit der Zielsetzung, die führenden Therapieregime Frequenz- und Rhythmuskontrolle bei Patienten über 70 Jahren im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse zu evaluieren. Die Studie überprüft die Grundhypothese, ob die Rhythmuskontrolle, bzw. die Ablation der Frequenzkontrolle bei Patienten über 70 Jahren als Therapie von VHF im Hinblick auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist.

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 730 Patienten >70 Jahre, von denen 481 Patienten der RAC- und 249 Patienten der RYC-Gruppe angehörten. Die Art des VHF, Geschlecht, Alter, Antikoagulation, sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden erfasst und ein Follow-Up im Rahmen der primären Endpunktanalyse angelegt. Zur Auswertung der Daten wurden Kaplan-Meier-Analysen verwendet und das Signifikanzniveau auf 5% festgelegt. Der primäre kombinierte Endpunkt wurde definiert als Rehospitalisation aufgrund kardialer Ursache (ausgenommen VHF als Ursache), TIA/ Schlaganfall und Tod (jeglicher Ursache).

Die unadjustierten Analysen zeigten, dass die RAC-Gruppe im Vergleich zur RYC-Gruppe bzw. ABL-Gruppe signifikant häufiger den kombinierten Endpunkt erreichte. Nach Adjustierung ergab sich weder für die RYC-Gruppe noch für die Katheterablation eine Assoziation zu einem signifikant besseren Outcome.

Zu diskutieren ist, ob die größere Morbidität der RAC-Gruppe die höhere Rehospitalisationsrate bedingt und somit die RYC-Gruppe durch die gesünderen Patienten als logische Konsequenz bessere Langzeitergebnisse aufweisen. Fraglich ist also, ob der positive Langzeiteffekt der Rhythmuskontrolle tatsächlich durch die Therapie an sich bedingt ist, oder ob die kardiovaskulären Vorerkrankungen des

Patientenkollektivs die Aussagekraft hinsichtlich der Vorteile eines Therapieregimes einschränken. Es stellt sich außerdem die Frage, in wie fern ein gewisser Mischeffekt, bedingt durch die Anwendung verschiedener Therapiekonzepte eine strenge Kohorten-Separation erschwert und somit signifikante Unterschiede relativiert.

Die Ergebnisse unserer Analysen konnten primär keinen Vorteil der Rhythmuskontrolle zeigen. Es zeichnete sich dennoch ein Trend ab, der bei Patienten über 70 Jahren vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer rhythmuskontrollierenden Therapie von VHF zeigt, was eine Grundlage für die Hypothesengenerierung neuer, randomisierter Studien bieten kann. Somit kann die vorliegende Arbeit der Hypothesengenerierung für große randomisierte Studien mit Einbeziehung von Patienten über 70 Jahren dienen.

## 6 Tabellen– und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Demographischer Wandel in Deutschland.....	7
Abbildung 2: „Natürlicher“ Verlauf von Vorhofflimmern.....	29
Abbildung 3: Behandlungskaskade bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	30
Abbildung 4: Wahl der Therapie (medikamentös vs. interventionell) innerhalb der rhythmuskontrollierenden Strategie. ....	31
Abbildung 5: Entwicklung der Anzahl von Patientenfällen mit der Hauptdiagnose Vorhofflimmern in Bezug auf das Alter; Medizinische Klinik und Poliklinik 1, Klinikum der Universität München.....	33
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. <i>Frequenzkontroll- Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts.</i> ....	44
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „Tod jeglicher Ursache“. <i>Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „Tod jeglicher Ursache“.</i> 46	
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“ <i>Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „Kardial bedingte Rehospitalisation (VHF ausgenommen)“.</i> 47	
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analyse des Endpunkts „TIA/Schlaganfall“. <i>Frequenzkontroll-Gruppe (RAC) und Rhythmuskontroll-Gruppe (RYC) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des sekundären Endpunkts „TIA/ Schlaganfall“.....</i> 48	
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. <i>Frequenzkontroll- Gruppe (RAC) und Ablations-Gruppe (ABL) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts.</i> ....	53
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts. <i>Ablations-Gruppe (ABL) und medikamentöse antiarrhythmische Therapie (AAD) im Vergleich im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts.</i> ....	54

Tabelle 1: Mit Vorhofflimmern verbundene kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität .....	10
Tabelle 2: Klassifikation der AF-bezogenen Symptome ; EHRA-Score.....	11
Tabelle 3: Medikamentöse Frequenzkontrolle bei VHF .....	12
Tabelle 4: Medikamentöse Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern.....	15
Tabelle 5: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score zur Risikoabschätzung von Schlaganfällen, TIAs und Thrombembolien.....	18
Tabelle 6: Übersicht über die NOAKs mit Fokus auf renale Verstoffwechslung und Dosisanpassung bei CKD (wie in den PHASE III-Studien ausgewertet) .....	20
Tabelle 7: Risikovergleich von NOAKs und Warfarin in Bezug auf ischämische Schlaganfälle und intracerebrale Blutungen. ....	22
Tabelle 8: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittliches Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. <i>Verglichen werden jeweils RAC vs. RYC, bzw. milde vs. strikte Frequenzkontrolle.</i> .....	24
Tabelle 9: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittlichem Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. <i>Verglichen werden Kohorten innerhalb der Rhythmuskontrollgruppe</i> .....	26
Tabelle 10: Übersicht über Thema, primärem Endpunkt und durchschnittlichem Patientenalter aus bisher veröffentlichten Studien. <i>Verglichen werden Ablation mit Frequenz- bzw. Rhythmuskontrolle.</i> .....	28
Tabelle 11: Eigenschaften der Datenanalyse des Patientenkollektivs.....	36
Tabelle 12: Patientencharakteristika.....	41
Tabelle 13: Analyse des primären Endpunkts – Übersicht. ....	43
Tabelle 14: Univariate Analyse.....	49
Tabelle 15: Multivariate Analyse, Modell 1.. ....	50
Tabelle 16: Multivariate Analyse, Modell 2. ....	51



## 7 Literaturverzeichnis

1. Sack S. [Epidemiology of atrial fibrillation]. *Herz*. 2002;27(4):294-300.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European heart journal*. 2013;34(35):2746-51.
3. Trappe H-J. Vorhofflimmern – Gesichertes und Neues. *Dtsch Arztebl International*. 2012;109(1-2):1-7.
4. Frank J, Babitsch B. [Compression or expansion of morbidity in outpatient healthcare? : Generation 65plus in 2007 and 2014]. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2017.
5. Johnsen SP, Dalby LW, Tackstrom T, Olsen J, Frascchke A. Cost of illness of atrial fibrillation: a nationwide study of societal impact. *BMC health services research*. 2017;17(1):714.
6. ESC Guidelines 2016.
7. Wyse DG, Van Gelder IC, Ellinor PT, Go AS, Kalman JM, Narayan SM, et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1715-23.
8. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *European heart journal*. 2013;34(35):2731-8.
9. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26.
10. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *American Heart Journal*. 58(1):59-70.
11. Kik C, Bogers AJ. Maze Procedures for Atrial Fibrillation, From History to Practice. *Cardiology research*. 2011;2(5):201-7.
12. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):659-66.
13. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
14. Goette A, Staack T, Rocken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(6):1669-77.
15. Goette A, Lendeckel U. [Morphological remodeling in atrial fibrillation]. *Herz*. 2006;31(2):101-7; quiz 42-3.
16. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(5):425-35.
17. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke : concepts and controversies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(3):803-8.
18. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clinical electrophysiology*. 2017;3(8):791-802.
19. Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2008;1(1):62-73.
20. <2012\_Pocket-Leitlinien\_Vorhofflimmern.pdf>.
21. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2010;362(15):1363-73.
22. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.

23. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions. *The American journal of cardiology*. 1999;84(9a):11r-9r.
24. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *The New England journal of medicine*. 2008;358(25):2678-87.
25. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1989;321(6):406-12.
26. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *European heart journal*. 2000;21(1):66-73.
27. Mathew S, Kuck K-H, Tilz R. Vorhofflimmern: Interventionelle Therapien – In den Rhythmus bringen. *Dtsch Arztebl International*. 2014;111(15):-24-.
28. Piccini JP, Sinner MF, Greiner MA, Hammill BG, Fontes JD, Daubert JP, et al. Outcomes of Medicare beneficiaries undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126(18):2200-7.
29. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, Metzner A, Ouyang F, Schluter M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *European heart journal*. 2016;37(38):2858-65.
30. Spitzer SG, Karolyi L, Rammner C, Scharfe F, Zieschank M, Langbein A. Rotor mapping: black box or very simple? The FIRM approach. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2018.
31. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Collins M, De Silva DA, Butcher KS, et al. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2010;30(4):389-95.
32. Helms TM, Silber S, Schafer A, Masuhr F, Palm F, Darius H, et al. [Consensus statement: Management of oral anticoagulation for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie*. 2016.
33. Moll S, Dietz R. Quick-Wert und INR. *Dtsch Arztebl International*. 1999;96(45):2902-.
34. Palm F, Kleemann T, Dos Santos M, Urbanek C, Buggle F, Safer A, et al. Stroke due to atrial fibrillation in a population-based stroke registry (Ludwigshafen Stroke Study) CHADS(2) , CHA(2) DS(2) -VASc score, underuse of oral anticoagulation, and implications for preventive measures. *European journal of neurology*. 2013;20(1):117-23.
35. Haas S. [GARFIELD-AF - First data on healthcare of patients with atrial fibrillation in Germany]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 2015;140 Suppl 1:S13-4.
36. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9921):955-62.
37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1139-51.
38. Bedeir K, Giugliano RP, Ramlawi B. Chronic anticoagulation in non-valvular atrial fibrillation: Where things stand. *International journal of cardiology*. 2016;222:615-9.
39. Ng KH, Hart RG, Eikelboom JW. Anticoagulation in Patients Aged  $\geq 75$  years with Atrial Fibrillation: Role of Novel Oral Anticoagulants. *Cardiology and therapy*. 2013;2(2):135-49.
40. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1834-40.
41. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *Jama*. 2014;311(7):692-700.

42. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2012;367(17):1587-95.
43. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2018;378(5):417-27.
44. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Moretz K, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation (CABANA) Trial: Study Rationale and Design. *Am Heart J*. 2018;199:192-9.
45. Tofield A. The CABANA trial: A first glance at an important study. *European heart journal*. 2018;39(30):2767-8.
46. Markides V. CABANA - the (not so) neutral study. *European heart journal*. 2018;39(30):2769.
47. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, et al. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365(24):2268-76.
48. Heeger CH, Bellmann B, Fink T, Bohnen JE, Wissner E, Wohlmuth P, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation in the elderly: A multicenter study. *International journal of cardiology*. 2018.
49. Kip KE, Hollabaugh K, Marroquin OC, Williams DO. The problem with composite end points in cardiovascular studies: the story of major adverse cardiac events and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):701-7.
50. Kautzner J, Peichl P, Sramko M, Cihak R, Aldhoon B, Wichterle D. Catheter ablation of atrial fibrillation in elderly population. *Journal of geriatric cardiology : JGC*. 2017;14(9):563-8.
51. Moser JM, Willems S, Andresen D, Brachmann J, Eckardt L, Hoffmann E, et al. Complication Rates of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients Aged  $\geq 75$  Years versus  $< 75$  Years-Results from the German Ablation Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2017;28(3):258-65.
52. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Schmidt B, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients  $\geq 75$  years: long-term clinical outcome and safety. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2016;18(4):543-9.
53. Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2011;13(10):1375-85.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AAD .....	<i>Medikamentöse antiarrhythmische Therapie</i>
ABL.....	<i>Ablation</i>
AV.....	<i>Atrioventrikulär</i>
EKG .....	<i>Elektrokardiogramm, -graphie</i>
ESC .....	<i>European Society of Cardiology</i>
GHS.....	<i>Gesundheitssystem</i>
HR .....	<i>Hazard Ratio</i>
INR .....	<i>International normalized ratio</i>
KHK .....	<i>Koronare Herzkrankheit</i>
LMU .....	<i>Ludwig-Maximilians-Universität</i>
MACCE.....	<i>Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events</i>
MACE .....	<i>Major Adverse Cardiac Event</i>
NOAK .....	<i>Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien</i>
pAVK .....	<i>Periphere arterielle Verschlusskrankheit</i>
RAC.....	<i>Frequenzkontrolle</i>
RYC.....	<i>Rhythmuskontrolle</i>
TIA.....	<i>Transitorisch ischämische Attacke</i>
VHF .....	<i>Vorhofflimmern</i>
VKA .....	<i>Vitamin-K-Antagonisten</i>

## 9 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Reza Wakili, für die Möglichkeit, die Dissertation unter seiner fachlich exzellenten Leitung und stets zuverlässigen Betreuung und Unterstützung durchführen zu können.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. med. Johannes Siebermair ausdrücklich für die stete Ansprechbarkeit und konstruktive Hilfestellung bei allen aufkommenden Fragen und Problemen beim Erstellen der Arbeit danken.

Für die Förderung im Rahmen eines Promotionsstipendiums möchte ich der Rudolf und Brigitte Zenner Stiftung danken.

Mein tiefer Dank gilt meiner Familie, die mir in allen Lebenssituationen mit Rat und Tat zur Seite steht und mich bedingungslos unterstützt. Vor allem möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Medizinstudium und die Promotion ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank möchte ich zu guter Letzt meinem Freund Max aussprechen, der mich während der Promotion stets ermutigte, mich in jeder Situation unterstützte und mir den Rücken freihielt.

## 10 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**Einfluss des gewählten Therapieregimes bei Vorhofflimmern (Frequenz- vs. Rhythmuskontrolle) beim älteren Patienten > 70 Jahre im Hinblick auf das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Stuttgart, 09.08.2021

Julia Weidle

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin